

OPTIMASI FAST DISINTEGRATING TABLET

**RANITIDIN HIDROKLORIDA DENGAN MENGGUNAKAN
METODE SIMPLEX LATTICE DESIGN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Linda Prabawati

NIM: 105070501111007

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2014

ABSTRAK

Prabawati, Linda. 2014. **Optimasi Fast Disintegrating Tablet Ranitidin Hidroklorida dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design.** Tugas Akhir, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Adeltrudis Adelsa D., M.Farm Klin, Apt. (2) Oktavia Eka P., M.Sc, Apt.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) adalah suatu kondisi terjadinya kerusakan mukosa yang diakibatkan oleh aliran kembali isi lambung menuju esofagus. Gejala yang umum terjadi yaitu dada terasa terbakar dan kesulitan menelan. Salah satu strategi mengatasi masalah kesulitan menelan pada pasien GERD adalah melalui pengembangan bentuk sediaan padat tanpa memerlukan waktu hancur lebih lama dalam rongga mulut. Bentuk sediaan tablet tersebut adalah *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 $\alpha = 0,05$. Uji Tukey dilakukan untuk menguji pengaruh kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* terhadap sifat fisik FDT Ranitidin HCl, serta menguji perbandingan kadar *chitosan* dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki sifat fisik optimum. Hasil penelitian yang diperoleh yaitu 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 formula dengan kombinasi *chitosan* 50% : *sodium starch glycolate* 50%. Sedangkan 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*, ranitidin hidroklorida, *simplex lattice design*

ABSTRACT

Prabawati, Linda. 2014. **Optimization of Fast Disintegrating Tablets of Ranitidine Hydrochloride Using Simplex Lattice Design**. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Adeltrudis Adelsa D., M.Farm Klin, Apt. (2) Oktavia Eka P., M.Sc, Apt.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition of the occurrence of mucosal damage caused by the back flow of stomach contents to the esophagus. Common 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 conducted to examine the effect of the combination of chitosan and sodium starch glycolate on the physical properties of Ranitidine HCl FDT, and a comparison test concentrations of chitosan and sodium starch glycolate which may produces Ranitidine HCl FDT which have optimum physical properties. The results obtained are a combination of chitosan and sodium starch glycolate can increase the disintegration time Ranitidine HCl FDT and provide optimum physical properties. Optimum formula of Ranitidine HCl FDT based simplex lattice design method is a formula with a combination of 50% chitosan: 50% sodium starch glycolate. While the optimum formula Ranitidine HCl FDT based on trial after simplex lattice design is a formula with 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

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xix
Daftar Lampiran	xxi
Daftar Singkatan	xxiv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 GERD.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Patofisiologi.....	9

2.2 Ranitidin Hidroklorida.....	9
2.3 <i>Fast Disintegrating Tablet</i>	11
2.3.1 Definisi FDT.....	11
2.3.2 Sifat dan Karakteristik Umum.....	12
2.3.3 Metode Pembuatan Tablet.....	15
2.3.3.1 Granulasi Basah.....	15
2.3.3.2 Granulasi Kering.....	17
2.3.3.3 Kempa Langsung.....	17
2.4 Superdisintegran.....	20
2.4.1 Mekanisme Kerja Superdisintegran.....	21
2.4.1.1 Mengembang.....	21
2.4.1.2 Porositas dan Kapilaritas.....	22
2.4.1.3 Disintegrasi Partikel.....	23
2.4.1.4 Deformasi.....	24
2.4.2 Macam-macam Superdisintegran.....	25
2.4.2.1 <i>Chitosan</i>	25
2.4.2.2 <i>Sodium starch glycolate</i>	26
2.4.3 Kombinasi <i>Chitosan</i> dan <i>Sodium starch</i>	27
2.5 Bahan Eksipien Tambahan.....	28
2.5.1 Manitol.....	28
2.5.2 <i>Magnesium stearat</i>	29
2.5.3 Talk.....	30
2.5.4 <i>Microcrystalline cellulose</i>	30
2.5.5 <i>Polyvinylpyrrolidone</i>	31
2.6 Optimasi Metode <i>Simplex Lattice Design</i>	32

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	34
3.2 Hipotesis Penelitian.....	35

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....	36
4.2 Variabel Penelitian.....	36
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.4 Bahan dan Alat Penelitian.....	37
4.4.1 Bahan Penelitian.....	37
4.4.2 Alat Penelitian.....	37
4.5 Definisi Istilah/Operasional.....	37
4.6 Prosedur Penelitian.....	38
4.6.1 Formulasi FDT Ranitidin HCl.....	38
4.6.2 Pembuatan Campuran Granul.....	39
4.6.3 IPC Granul FDT Ranitidin HCl.....	40
4.6.3.1 Uji <i>Moisture Content</i> (MC).....	40
4.6.3.2 Uji Laju Alir.....	41
4.6.3.3 Sudut Diam (<i>Angle of Repose</i>).....	42
4.6.3.4 Uji Kompresibilitas.....	43
4.6.3.5 Homogenitas Campuran Granul.....	44
4.6.4 Penabletan FDT Ranitidin HCl.....	45
4.6.5 Evaluasi Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl.....	46
4.6.5.1 Uji Organoleptik Tablet.....	46
4.6.5.2 Uj Keseragaman Bobot Tablet.....	47

4.6.5.3 Uji Keseragaman Ukuran.....	48
4.6.5.4 Uji Kekerasan Tablet.....	48
4.6.5.5 Uji Kerapuhan Tablet.....	49
4.6.5.6 Uji Waktu Keterbasahan.....	50
4.6.5.7 Uji Waktu Hancur.....	51
4.6.5.8 Uji Disolusi.....	52
4.6.5.9 Penetapan Kadar.....	53
4.7 Analisis Data.....	55
4.7.1 Penentuan Profil Sifat-Sifat Campuran.....	55
4.7.2 Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl.....	56
4.7.3 Analisis Statistika.....	57
4.8 Alur Penelitian.....	59

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Formula FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	60
5.1.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	60
5.1.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	62
5.1.2.1 Uji Organoleptik.....	63
5.1.2.2 Uji Keseragaman Bobot.....	63
5.1.2.3 Uji Keseragaman Ukuran.....	64
5.1.2.4 Uji Kekerasan.....	66
5.1.2.5 Uji Kerapuhan.....	69
5.1.2.6 Uji Waktu Hancur.....	71

5.1.2.7 Uji Waktu Keterbasahan.....	74
5.1.2.8 Uji Disolusi.....	77
5.2 Penentuan Formula Optimum.....	80
5.3 Formula FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	81
5.3.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	82
5.3.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	88
5.3.2.1 Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	88
5.3.2.2 Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	89
5.3.2.3 Uji Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	90
5.3.2.4 Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	92
5.3.2.5 Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	94
5.3.2.6 Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	96
5.3.2.7 Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	98
5.3.2.8 Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	100
5.3.2.9 Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	102

5.4 Analisa Perbandingan Nilai Respon Teoritis Berdasarkan

Persamaan SLD Terhadap Nilai Respon Trial.....	104
--	-----

5.5 Analisa Pengaruh Kombinasi Kadar Superdisintegran

Terhadap Sifat Fisik.....	105
---------------------------	-----

5.5.1 Kekerasan.....	105
----------------------	-----

5.5.2 Kerapuhan.....	106
----------------------	-----

5.5.3 Waktu Hancur.....	106
-------------------------	-----

5.5.4 Waktu Keterbasahan.....	107
-------------------------------	-----

5.5.5 Disolusi.....	108
---------------------	-----

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembuatan FDT Ranitidin HCl.....	109
--------------------------------------	-----

6.1.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan

Metode SLD.....	112
-----------------	-----

6.1.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl

Berdasarkan Metode SLD.....	113
-----------------------------	-----

6.2 Penentuan Formula Optimum.....	121
------------------------------------	-----

6.3 FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	122
---	-----

6.3.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	122
--	-----

6.3.2 Uji Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	125
---	-----

6.4 Analisa Perbandingan Nilai Respon Teoritis Berdasarkan

Persamaan SLD Terhadap Nilai Respon Trial.....	131
--	-----

6.5 Analisa Pengaruh Kombinasi Kadar Superdisintegran

Terhadap Sifat Fisik.....	133
---------------------------	-----

6.6 Implikasi Terhadap Bidang Farmasi.....	135
--	-----

6.7 Keterbatasan Penelitian.....	135
----------------------------------	-----

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan.....	136
---------------------	-----

7.2 Saran.....	136
----------------	-----

DAFTAR PUSTAKA	138
-----------------------------	------------

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	142
---	------------

LAMPIRAN	143
-----------------------	------------



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1	Formula FDT Ranitidin HCl..... 38
Tabel 4.2	Sudut Diam (<i>Angle of Repose</i>)..... 43
Tabel 4.3	Syarat Keseragaman Bobot Tablet..... 47
Tabel 4.4	Tabel Penerimaan..... 53
Tabel 5.1	Formula SLD Kombinasi <i>Chitosan</i> dan <i>Sodium starch Glycolate</i> 60
Tabel 5.2	Hasil IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 60
Tabel 5.3	<i>Post Hoc Tukey</i> Laju Alir FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 61
Tabel 5.4	<i>Post Hoc Tukey</i> Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 62
Tabel 5.5	Hasil Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 63
Tabel 5.6	Hasil Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 64
Tabel 5.7	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 64
Tabel 5.8	Hasil Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD..... 65
Tabel 5.9	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Diameter Keseragaman Ukuran

	FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	65
Tabel 5.10	Hasil Uji Tebal Keceragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	66
Tabel 5.11	Hasil Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	67
Tabel 5.12	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	67
Tabel 5.13	Hasil Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	70
Tabel 5.14	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	70
Tabel 5.15	Hasil Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	72
Tabel 5.16	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	73
Tabel 5.17	Hasil Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	75
Tabel 5.18	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	76
Tabel 5.19	Hasil Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	78
Tabel 5.20	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	79
Tabel 5.21	Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Nilai R_{Total}	81

Tabel 5.22	Formula FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	81
Tabel 5.23	Hasil Uji <i>Moisture Content</i> FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	82
Tabel 5.24	Hasil Uji Laju Alir FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih....	83
Tabel 5.25	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Laju Alir FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	83
Tabel 5.26	Hasil Uji Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	84
Tabel 5.27	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	84
Tabel 5.28	Hasil Uji Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	86
Tabel 5.29	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	86
Tabel 5.30	Hasil Uji Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	87
Tabel 5.31	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	87
Tabel 5.32	Hasil Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	89
Tabel 5.33	Hasil Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	89
Tabel 5.34	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	90
Tabel 5.35	Hasil Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT	

	Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	91
Tabel 5.36	<i>Post Hoc Tukey Uji Diameter Keseragaman Ukuran</i>	
	FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	91
Tabel 5.37	Hasil Uji Tebal Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin	
	HCl Formula Terpilih.....	91
Tabel 5.38	Hasil Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula	
	Terpilih.....	92
Tabel 5.39	<i>Post Hoc Tukey Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl</i>	
	Formula Terpilih.....	94
Tabel 5.40	Hasil Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula	
	Terpilih.....	94
Tabel 5.41	<i>Post Hoc Tukey Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl</i>	
	Formula Terpilih.....	96
Tabel 5.42	Hasil Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula	
	Terpilih.....	96
Tabel 5.43	<i>Post Hoc Tukey Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl</i>	
	Formula Terpilih.....	98
Tabel 5.44	Hasil Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl	
	Formula Terpilih.....	98
Tabel 5.45	<i>Post Hoc Tukey Uji Waktu Keterbasahan FDT</i>	
	Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	100
Tabel 5.46	Hasil Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	101
Tabel 5.47	<i>Post Hoc Tukey Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl</i>	
	Formula Terpilih.....	102
Tabel 5.48	Hasil Uji Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula	

	Terpilih.....	103
Tabel 5.49	<i>Post Hoc Tukey</i> Uji Penetapan Kadar FDT Ranitidin	
	HCl Formula Terpilih.....	103
Tabel 5.50	Perbandingan Nilai Respon Teoritis Terhadap Trial.....	104
Tabel 5.51	Hasil <i>Tukey</i> Kekerasan Antar Formula.....	105
Tabel 5.52	Hasil <i>Tukey</i> Kerapuhan Antar Formula.....	106
Tabel 5.53	Hasil <i>Tukey</i> Waktu Hancur Antar Formula.....	106
Tabel 5.54	Hasil <i>Tukey</i> Waktu Keterbasahan Antar Formula.....	107
Tabel 5.55	Hasil <i>Tukey</i> Disolusi Teoritis Antar Formula.....	108



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Prevalensi GERD pada Studi Berbasis Populasi di Asia.....	9
Gambar 2.2 Struktur Kimia Ranitidin HCl.....	10
Gambar 2.3 Mekanisme <i>Swelling</i>	22
Gambar 2.4 Mekanisme <i>Wicking</i>	23
Gambar 2.5 Mekanisme Repulsi	24
Gambar 2.6 Mekanisme Deformasi.....	24
Gambar 2.7 Struktur Dasar <i>Chitosan</i>	26
Gambar 2.8 Struktur Dasar <i>Sodium starch glycolate</i>	27
Gambar 2.9 Struktur Kimia Manitol.....	29
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	34
Gambar 4.1 Diagram Alir Formulasi FDT Ranitidin HCl.....	40
Gambar 4.2 Diagram Alir Pemeriksaan Laju Alir Serbuk.....	42
Gambar 4.3 Diagram Alir Penabletan FDT Ranitidin HCl.....	45
Gambar 4.4 Bagan Skematik Rancangan Penelitian.....	59
Gambar 5.1 Prediksi Profil Kekerasan FDT Ranitidin HCl.....	68
Gambar 5.2 Prediksi Profil Kerapuhan FDT Ranitidin HCl.....	71
Gambar 5.3 Prediksi Profil Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl.....	74
Gambar 5.4 Prediksi Profil Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl.....	77
Gambar 5.5 Prediksi Profil Disolusi FDT Ranitidin HCl.....	79
Gambar 5.6 Grafik Rata-rata Kekerasan FDT Ranitidin HCl	

	Formula Terpilih.....	93
Gambar 5.7	Grafik Rata-rata Kerapuhan FDT Ranitidin HCl	
	Formula Terpilih.....	95
Gambar 5.8	Grafik Rata-rata Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl	
	Formula Terpilih.....	97
Gambar 5.9	Grafik Rata-rata Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	99
Gambar 5.10	Grafik Rata-rata Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	101

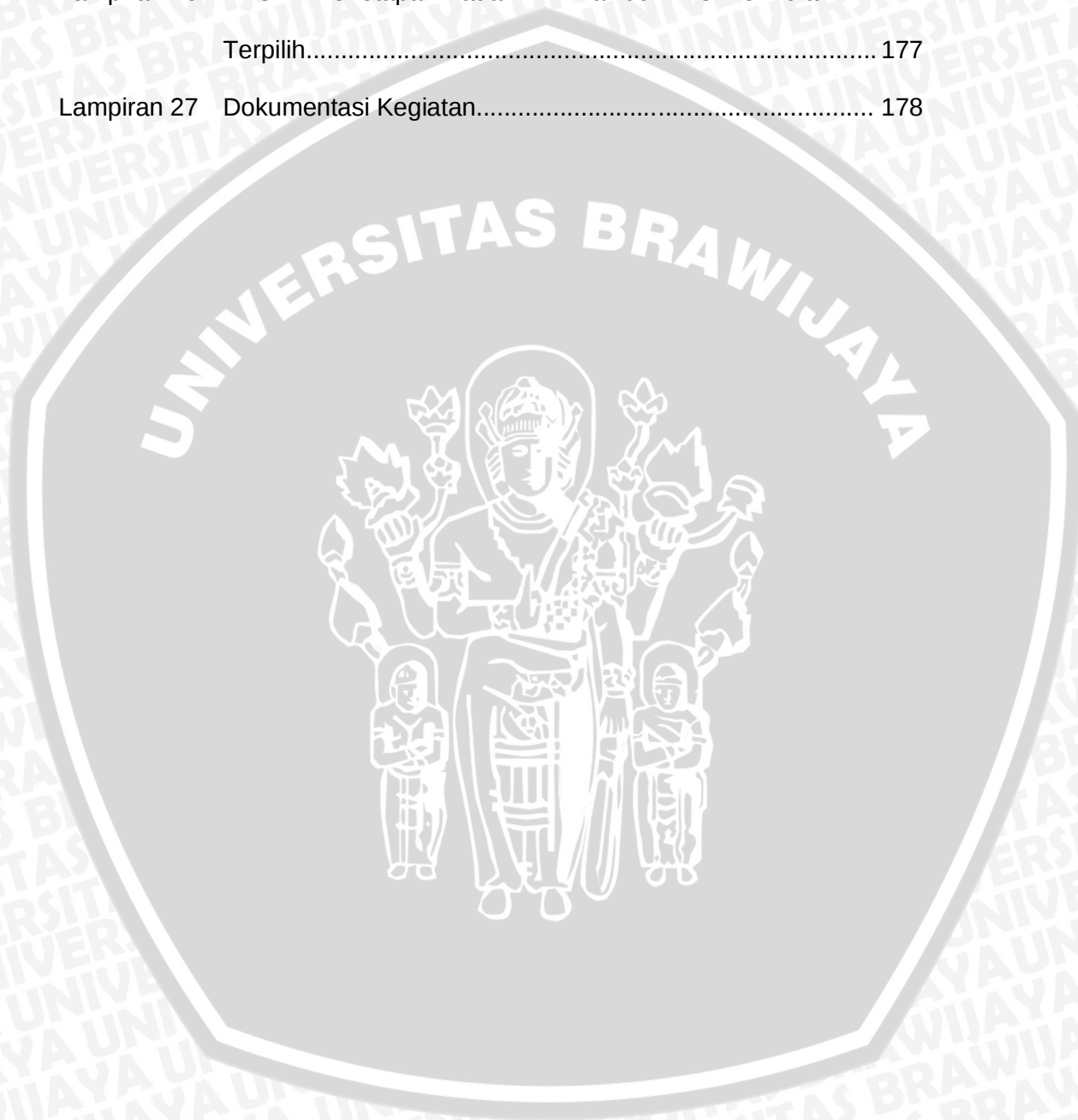


DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	143
Lampiran 2 IPC & EPC Sifat Fisik Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	144
Lampiran 3 Penentuan dan Perhitungan Profil Persamaan Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	148
Lampiran 4 Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Nilai R_{Total}	152
Lampiran 5 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	153
Lampiran 6 ANOVA Laju Alir FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	157
Lampiran 7 ANOVA Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	158
Lampiran 8 ANOVA Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	159
Lampiran 9 ANOVA Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	160
Lampiran 10 ANOVA Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	161

Lampiran 11	ANOVA Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	162
Lampiran 12	ANOVA Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	163
Lampiran 13	ANOVA Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	164
Lampiran 14	ANOVA Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD.....	165
Lampiran 15	ANOVA Laju Alir FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	166
Lampiran 16	ANOVA Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	167
Lampiran 17	ANOVA Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	168
Lampiran 18	ANOVA Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	169
Lampiran 19	ANOVA Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	170
Lampiran 20	ANOVA Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Formula Terpilih.....	171
Lampiran 21	ANOVA Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih....	172
Lampiran 22	ANOVA Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih....	173
Lampiran 23	ANOVA Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	174
Lampiran 24	ANOVA Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl	

Formula Terpilih.....	175
Lampiran 25 ANOVA Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	176
Lampiran 26 ANOVA Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih.....	177
Lampiran 27 Dokumentasi Kegiatan.....	178



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gastroesophageal reflux disease (GERD) didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana terjadi kerusakan mukosa yang diakibatkan oleh refluks atau aliran kembali isi lambung menuju esofagus. Ketika esofagus berulang kali terkena refluks selama jangka waktu panjang maka akan terjadi peradangan esofagus (Williams dan Schade, 2008).

Di Asia Tenggara dan Asia Barat dilaporkan sebanyak 6,3%-18,3% setelah tahun 2005, yang merupakan hasil yang jauh lebih tinggi dibandingkan di Asia Timur. Prevalensi yang berdasar gejala GERD telah meningkat di negara-negara Asia. GERD memberikan dampak yang cukup besar pada kualitas hidup pasien, sehingga penyakit ini harus segera ditangani dengan baik (Jung, 2011).

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. Sekitar sepertiga pasien GERD akan mengalami kesulitan menelan. Hal ini terjadi bila sudah masuk dalam tahap *alarm symptoms* (Williams dan Schade, 2008).

Pengobatan GERD dengan menggunakan golongan H_2 -receptor antagonis contohnya yaitu Ranitidin. Mekanisme kerjanya dengan menghambat aksi histamin pada sel parietal dalam lambung, sehingga akan terjadi penurunan produksi asam lambung. Obat ini tersedia sebagai obat *over the counter* (OTC)

dan obat dengan menggunakan resep. Ranitidin lebih efektif dari plasebo dan antasida dalam menghilangkan nyeri dada terasa terbakar pada pasien GERD. Selain itu lebih cepat dalam menyembuhkan erosif esofagitis ketika dibandingkan dengan plasebo. Secara komersial, ranitidin ada dalam bentuk sediaan tablet konvensional (NDDIC, 2013).

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. Obat diserap dalam bukal dan daerah lambung. Hal ini dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena penyerapan obat pra-lambung dapat menghindari terjadinya *first pass metabolism* (Rishikesh *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2011).

Fast disintegrating tablet dirancang untuk larut dalam saliva sangat cepat yaitu dalam hitungan beberapa detik, umumnya < 60 detik. FDT di formulasikan untuk pasien pediatri, geriatri, pasien yang terbaring sakit, dan untuk pasien aktif yang sibuk dan sedang bepergian yang mungkin tidak membawa air. Dalam beberapa kasus tersebut menelan tablet konvensional mungkin sulit. Bioavailabilitas obat FDT secara signifikan lebih besar daripada bioavailabilitas bentuk sediaan tablet konvensional (Bhowmik *et al.*, 2009).

Dalam pembuatan FDT komponen yang sangat penting yaitu superdisintegran, karena penambahan superdisintegran akan meningkatkan disintegrasi dan mempercepat disolusi. Sehingga suatu FDT bila digunakan tidak memerlukan waktu hancur yang lebih lama dibandingkan dengan tablet konvensional biasa (Bhowmik *et al.*, 2009). Sifat FDT yang baik harus

terdisintegrasi dan terdisolusi dalam mulut pada hitungan detik tanpa memerlukan air untuk menelan, mudah dibawa tanpa adanya risiko kerapuhan, serta memberikan kenyamanan di mulut setelah pemberian oral (meninggalkan sedikit atau tanpa residu) (Garg dan Gupta, 2013). Superdisintegran bila diformulasikan dengan baik akan menghasilkan tablet yang memiliki kekuatan mekanik yang cukup. Hal ini terkait dengan fungsi utama superdisintegran yaitu melawan efisiensi zat pengikat tablet dan kekuatan kompresi untuk membentuk tablet, sehingga apabila dalam formulasi ditambahkan superdisintegran dalam jumlah yang banyak maka akan menurunkan kekerasan tablet (Mohanachandran *et al.*, 2011).

Efek FDT terutama tergantung pada jenis superdisintegran yang digunakan dalam formulasi tablet. Dalam memilih superdisintegran yang digunakan dalam formula harus mempertimbangkan berbagai faktor yang meliputi menghasilkan waktu disintegrasi yang cepat untuk memproduksi tablet yang rapuh, menghasilkan rasa yang menyenangkan (tidak pahit) di mulut untuk mencapai kepatuhan pasien, serta superdisintegran memiliki sifat alir, kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik sehingga dapat meningkatkan karakteristik aliran campuran (Garg dan Gupta, 2013).

Penelitian ini menggunakan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate*. Alasan pemilihan *chitosan* karena menunjukkan deformasi plastis selama kompresi serta dikombinasikan dengan elastisitas yang tinggi sesudah penabletan, sehingga akan dihasilkan tablet yang stabil secara mekanik (Picker-Freyer KM and Brink D, 2006). Lalu *sodium starch glycolate* dipilih karena menunjukkan sifat alir yang baik (sudut diam $< 36^\circ$), sehingga akan berpengaruh pada keseragaman bobot tablet (Gohel *et al.*, 2007).

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 (Nagar dan Yadav, 2009). Mekanisme utama disintegrasi *chitosan* yaitu menekankan pada penyerapan air dan ambilan air, kedua hal tersebut berhubungan dengan aksi *swelling* (Ritthidej GC, et al., 1994).

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* (Bhowmik et al., 2009). 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 (Mohire NC, et al., 2009).

Dilakukan optimasi terhadap kombinasi superdisintegran yang digunakan dalam formula. Mengingat bahwa semakin banyak superdisintegran yang digunakan akan menyebabkan kekerasan tablet menurun, maka diharapkan dengan dilakukannya optimasi dapat menghasilkan FDT yang mempunyai sifat fisik yang optimum. Optimasi tersebut bertujuan agar dapat meningkatkan waktu hancur tablet, tetapi juga mempertimbangkan kekerasannya.

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.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* Ranitidin Hidroklorida?
2. Berapakah perbandingan kadar superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan *fast disintegrating tablet* Ranitidin Hidroklorida yang memiliki sifat fisik yang optimum?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* Ranitidin Hidroklorida.
2. Mengetahui perbandingan kadar superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan *fast disintegrating tablet* Ranitidin Hidroklorida yang memiliki sifat fisik yang optimum.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Mahasiswa dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam bidang farmasi, berupa penemuan formula optimum FDT Ranitidin Hidroklorida dengan menggunakan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* dalam perbandingan kadar yang optimal.

2. Bagi Masyarakat

Dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam meminum obat karena tablet FDT sangat mudah digunakan, pemberian dapat dilakukan sendiri, tidak memerlukan air dalam menggunakannya serta memudahkan pasien yang kesulitan menelan obat seperti pasien GERD, pediatri, geriatri, maupun pasien yang terbaring sakit. Dengan begitu tingkat kesembuhan pasien dapat meningkat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*

2.1.1 Definisi

Gastroesophageal reflux disease (GERD) adalah salah satu gangguan pada saluran pencernaan. GERD didefinisikan sebagai gejala atau kerusakan mukosa yang disebabkan oleh refluks atau aliran kembali abnormal isi lambung menuju esofagus (DeVault dan Castell, 2005).

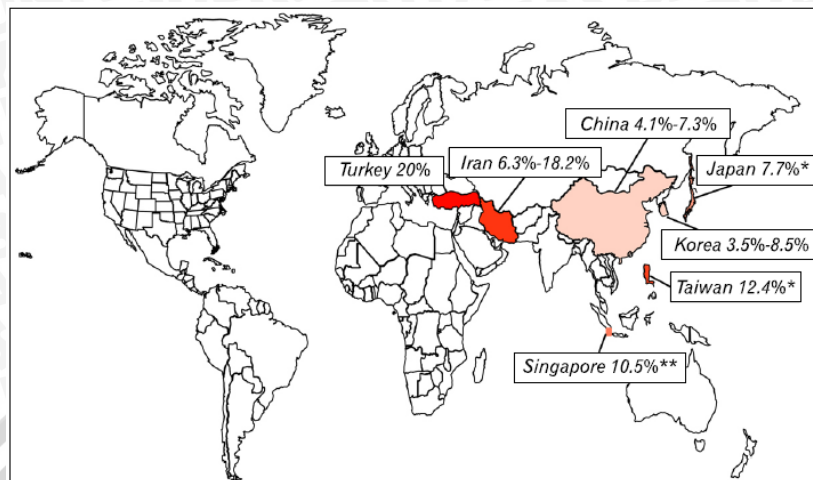
Gastroesophageal Reflux (GER) juga disebut refluks asam atau regurgitasi asam karena isi lambung mengandung asam. Kadang-kadang orang dengan GER bisa merasakan makanan atau cairan asam di bagian belakang mulut. Asam lambung refluks yang menyentuh lapisan esofagus dapat menyebabkan dada seperti terbakar (*heartburn*). GERD seringkali bersifat kronis. GER yang terjadi lebih dari dua kali seminggu selama beberapa minggu bisa menjadi GERD, yang dari waktu ke waktu dapat menyebabkan masalah kesehatan yang lebih serius (NDDIC, 2013).

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. Sekitar sepertiga pasien GERD akan mengalami kesulitan menelan. Hal ini terjadi bila sudah masuk dalam tahap *alarm symptoms* (Williams dan Schade, 2008).

2.1.2 Epidemiologi

Banyak penelitian yang dipublikasikan menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi GERD di Asia. Prevalensi GERD di Asia Timur ditemukan sebanyak 2,5%-4,8% sebelum tahun 2005 dan menjadi 5,2%-8,5% pada tahun 2005-2010. Asia Tenggara dan Asia Barat dilaporkan sebanyak 6,3%-18,3% setelah tahun 2005, yang merupakan hasil yang jauh lebih tinggi dibandingkan di Asia Timur. Di Asia Tenggara yaitu Singapura prevalensinya adalah 10,5%, di Malaysia insiden GERD meningkat dari 2,7% tahun 1991-1992 menjadi 9% tahun 2000-2001. GERD didefinisikan pasien yang mengalami *heartburn* atau regurgitasi setiap minggu. Studi dilakukan terhadap subyek yang sedang menjalani *medical check-up* (Jung, 2011).

Studi di Indonesia mengungkapkan bahwa GERD meningkat baru-baru ini. Prevalensi GERD di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo meningkat dari 5,7% pada tahun 1997 menjadi 25,18% pada tahun 2002. Hasil ekstrapolasi statistik menunjukkan prevalensi GERD di Indonesia dapat diprediksi sebagai 7.153.588 pasien dari 238.452.952 penduduk. Prevalensi GERD di Indonesia meningkat dan data ini sejalan dengan laporan dari negara-negara lain di Asia dan USA (Simadibrata, 2009).



Gambar 2.1 Prevalensi GERD pada Studi Berbasis Populasi di Asia (Jung, 2011)

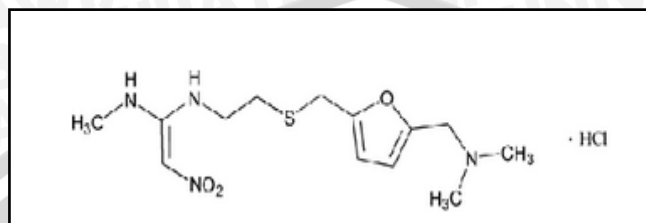
2.1.3 Patofisiologi

GERD disebabkan karena otot-otot esophageal sfingter bagian bawah (LES) tidak berfungsi normal. Antara lambung dan esofagus terdapat sfingter yang tekanannya menurun sehingga sfingter tersebut membuka. Karena sfingter membuka itulah isi lambung yang bersifat asam dapat bergerak keatas menuju esofagus (Williams dan Schade, 2008).

2.2 Ranitidin Hidroklorida

Ranitidin HCl berbentuk serbuk hablur berwarna putih sampai kuning pucat, tidak berbau, peka terhadap cahaya dan kelembaban. Ranitidin HCl melebur pada suhu lebih kurang 140° disertai peruraian (Depkes RI, 1995). Ranitidin HCl mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102% $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Nama Kimianya yaitu N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenadiamina, hidroklorida. Ranitidin HCl dengan rumus kimia $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$

mempunyai berat molekul sebesar 350,87 (USP 30, 2006; Depkes RI, 1995). Kelarutan Ranitidin HCl yaitu sangat mudah larut dalam air; cukup larut dalam etanol dan sukar larut dalam kloroform (Depkes RI, 1995).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Rantidin HCl (USP 30, 2006)

Ranitidin HCl merupakan golongan H_2 -reseptor antagonis. Mekanisme kerjanya yaitu menghambat aksi histamin pada sel parietal dalam lambung, sehingga akan terjadi penurunan produksi asam lambung (NDDIC, 2013). Ranitidin menghambat sekresi asam lambung yang dirangsang oleh pentagastrin, histamin, dan makanan (Kortejarvi *et al.*, 2005). Kondisi-kondisi yang mengindikasikan penggunaan Ranitidin prevalensinya cukup tinggi di masyarakat, sehingga penggunaan ranitidin cukup tinggi jumlahnya. Penggunaan Ranitidin dapat digunakan sebagai pengobatan GERD, pengobatan dan perawatan ulkus duodenum, pengobatan jangka pendek ulkus lambung, serta pengobatan patologis kondisi hipersekresi (Zollinger-Ellison). Karena aksinya yang dapat menurunkan sekresi asam lambung, maka Ranitidin cocok digunakan untuk mengobati kondisi kelebihan asam lambung (Tatro, 2003).

Dosis Ranitidin yang digunakan untuk mengatasi dada terasa terbakar pada pasien GERD yaitu 75 mg dua kali sehari, diminum bila perlu. Ranitidin dosis 75 mg biasanya untuk obat-obatan *over the counter* (OTC) (Fugit dan Berardi, 2009). Ranitidin diminum 30-60 menit sebelum makan atau minum yang menyebabkan dada terasa terbakar (American Pharmacists Association, 2008).

Terkait penyimpanan, disimpan dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya (Depkes RI, 1995).

Ranitidin HCl pahit dalam rasa sehingga bila tidak diformulasikan dengan baik maka akan meninggalkan rasa pahit dalam mulut dan akhirnya akan menurunkan kepatuhan pasien. Sifat fisikokimia Ranitidin HCl adalah obat larut dalam air yang memiliki waktu paruh plasma 2-3 jam, sehingga cocok diformulasikan sebagai tablet disintegrasi bukal (Shah *et al.*, 2011).

2.3 Fast Disintegrating Tablet (FDT)

2.3.1 Definisi FDT

Untuk memenuhi kebutuhan dan meningkatkan kepatuhan pasien, kemajuan dalam pengembangan di bidang obat-obatan semakin pesat. Salah satunya yaitu *fast disintegrating tablet* (FDT). FDT merupakan tablet larut atau hancur di mulut tanpa membutuhkan bantuan air untuk menelan. Teknologi ini juga disebut sebagai *fast dissolving tablet*, *fast dispersing tablet*, *rapid dissolve tablet*, *rapid melt tablet*, *quick disintegrating tablet*, dan *orally disintegrating tablet*. Definisi FDT oleh Food and Drug Administration (FDA) yaitu bentuk sediaan padat yang mengandung zat obat yang hancur dengan cepat, biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah. Tablet hancur menjadi butiran kecil di mulut dari struktur padat yang keras menjadi struktur seperti gel, sehingga pasien mudah untuk menelan. Waktu hancur bagi tablet bervariasi dari beberapa detik hingga lebih dari satu menit (Garg dan Gupta, 2013).

2.3.2 Sifat dan Karakteristik Umum

Fast disintegrating tablet akan hancur sebelum ditelan saat kontak dengan lidah atau mukosa bukal tanpa memerlukan bantuan air. Obat diserap dalam bukal dan daerah lambung. Hal ini dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena penyerapan obat pra-lambung dapat menghindari terjadinya *first pass metabolism* (Rishikesh *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2011).

FDT dirancang untuk larut dalam saliva sangat cepat yaitu dalam hitungan beberapa detik, umumnya < 60 detik. FDT akan hancur seketika dengan melepaskan senyawa aktif dan diabsorpsi ke dalam tubuh melalui rongga mulut. FDT diformulasikan untuk pasien pediatri, geriatri, pasien yang terbaring sakit, pasien yang kesulitan menelan dan untuk pasien aktif yang sibuk dan sedang bepergian yang mungkin tidak membawa air. Dalam beberapa kasus tersebut menelan tablet konvensional mungkin sulit. Bioavailabilitas obat FDT secara signifikan lebih besar daripada bioavailabilitas bentuk sediaan tablet konvensional (Bhowmik *et al.*, 2009).

Kriteria untuk sistem penghantaran obat pada FDT, tablet yang ada harus:

- Tidak memerlukan air untuk menelan, tetapi harus terdisolusi atau terdisintegrasi dalam mulut pada hitungan detik.
- Kompatibel dengan *taste masking* (penutup rasa).
- Mudah dibawa tanpa adanya risiko kerapuhan.
- Memberikan kenyamanan di mulut (meninggalkan sedikit atau tanpa residu pada mulut setelah pemberian oral).
- Menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap kondisi lingkungan terutama suhu dan kelembaban.

- f. Memungkinkan pembuatan tablet menggunakan proses konvensional dan peralatan pengemasan pada harga terendah (Bhowmik *et al.*, 2009).

Fitur penting dari sistem penghantaran obat FDT:

- a. Mudah diberikan kepada pasien yang tidak dapat menelan, seperti geriatri, penderita stroke, pasien yang terbaring sakit, pasien yang menderita gagal ginjal dan pasien yang menolak untuk menelan seperti pasien pediatri, geriatri, dan psikiatri. Obat dibuat dalam bentuk FDT supaya memudahkan pasien-pasien tersebut. Dalam FDT terdapat superdisintegran yang akan meningkatkan waktu hancur dan mempercepat disolusi obat.
- b. Tidak membutuhkan air untuk menelan sediaan, yang mana hal tersebut sangat nyaman untuk pasien yang sedang dalam perjalanan dan tidak memiliki air. FDT dirancang untuk larut dalam saliva sangat cepat yaitu dalam hitungan beberapa detik, umumnya < 60 detik. FDT akan hancur seketika dengan melepaskan senyawa aktif dan diabsorpsi ke dalam tubuh melalui rongga mulut.
- c. Obat terdisolusi dan diabsorpsi secara cepat, yang mana akan menghasilkan onset aksi yang cepat. Hal ini terkait dalam formula terdapat superdisintegran yang akan meningkatkan waktu hancur dan mempercepat disolusi obat.
- d. Beberapa obat diabsorpsi dari mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun menuju ke lambung. Hal ini akan menyebabkan bioavailabilitas obat meningkat. Karena penyerapan pre gastrik dapat menghindari terjadinya *first pass metabolism*.
- e. Rasa yang enak pada mulut sehingga membantu untuk merubah persepsi pada anak-anak bahwa obat itu pahit. FDT dirancang untuk larut dalam saliva

sangat cepat, sehingga rasa yang manis dibutuhkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Dalam formula diberi pemanis misalnya manitol.

- f. Menghindari risiko tersedak pada pemberian oral sediaan konvensional yang mana akan meningkatkan keamanannya. Obat diformulasikan untuk hancur sebelum ditelan saat kontak dengan saliva, hal ini akan mencegah terjadinya tersedak karena obat tidak ditelan dalam bentuk bulat yang utuh seperti pada tablet konvensional biasa (Bhowmik *et al.*, 2009).

Keuntungan dari FDT yaitu:

- a. Diberikan tanpa air, dimanapun, dan kapanpun.
- b. Sesuai untuk pasien geriatri dan pediatri, yang memiliki masalah kesulitan menelan dan pada kelompok lainnya yang memiliki masalah dalam penggunaan sediaan oral konvensional, terkait dengan penyakit mental dan pasien yang tidak kooperatif.
- c. Keuntungan pada beberapa kasus seperti pada saat mabuk, serangan alergi yang tiba-tiba atau batuk, dimana onset obat yang sangat cepat dibutuhkan.
- d. Peningkatan bioavailabilitas, pada obat-obat yang tidak larut dan hidrofobik, terkait dengan disintegrasi dan disolusi yang cepat dari tablet.
- e. Stabilitas untuk waktu yang lama, sejak obat diproduksi hingga obat dikonsumsi sehingga mengkombinasikan keuntungan stabilitas dari sediaan padat dan bioavailabilitas dari sediaan cair (Bhowmik *et al.*, 2009).

Keterbatasan dari FDT yaitu:

- a. Tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup. Oleh karena itu penanganan yang hati-hati dan cermat sangat diperlukan.
- b. Tablet dapat meninggalkan rasa tidak enak di mulut jika tidak diformulasikan dengan benar (Bhowmik *et al.*, 2009).

2.3.3 Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet pada dasarnya dikenal tiga macam yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering dan cetak langsung (Ansel, 1989).

2.3.3.1 Granulasi Basah

Metode granulasi basah merupakan metode pembuatan yang paling banyak digunakan dalam memproduksi tablet kompresi. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode ini yaitu (Ansel, 1989):

1. Penimbangan dan Pencampuran Bahan-bahan

Bahan aktif, pengisi, dan bahan penghancur yang diperlukan dalam formula tablet ditimbang sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan untuk membuat sejumlah tablet yang akan diproduksi dan dicampur, lalu diaduk sampai homogen.

2. Pembuatan Granulasi Basah

Supaya campuran serbuk mengalir bebas dan merata dari *hopper* (wadah berbentuk seperti corong, yang menampung obat dan mengatur arusnya menuju mesin pencetak tablet) ke dalam cetakan, mengisinya dengan tepat dan merata, biasanya perlu dilakukan granulasi. Granulasi yaitu mengubah campuran serbuk menjadi granul yang bebas mengalir ke dalam cetakan. Hal tersebut dapat dilakukan dengan menambahkan larutan pengikat ke dalam campuran serbuk, melewati massa lembab melalui ayakan yang ukurannya seperti yang diinginkan. Granul basah yang dihasilkan melalui pengayakan selanjutnya dikeringkan, lalu diayak lagi dengan ayakan yang ukurannya lebih kecil.

3. Pengayakan Adonan Lembap Menjadi Granul

Pada umumnya granulasi basah ditekan melalui ayakan no.6 atau

8. Granul dibuat dengan cara menekan pada alat ayakan yang berlubang-lubang.

4. Pengeringan Granul

Granul dikeringkan dalam kabinet pengering dengan sistem sirkulasi udara dan pengendalian temperatur.

5. Pengayakan Kering

Setelah dikeringkan, granul dilewatkan melalui ayakan dengan lubang yang lebih kecil dari sebelumnya. Ukuran granul yang dihaluskan tergantung pada ukuran *punch* yang akan dipakai dan tablet yang akan diproduksi.

6. Pencampuran Bahan Pelincir / Lubrikasi

Setelah dilakukan pengayakan kering, lubrikan ditambahkan ke dalam granul. Sehingga setiap granul akan dilapisi oleh lubrikan.

7. Pencetakan Tablet

Cara kerja dari mesin pencetak tablet yaitu memasukkan granul ke dalam ruang cetakan dan dikempa oleh kedua gerakan *punch* atas dan *punch* bawah. Mesin tablet tunggal biasanya berkapasitas 100 tablet per menit. Sedangkan mesin tablet rotary dengan 16 set *punch* dan die dapat memproduksi sampai 1150 tablet per menit.

Keuntungan dilakukannya metode granulasi basah antara lain (Lieberman, *et al.*, 1989) :

1. Meningkatkan kompresibilitas.
2. Memperoleh aliran yang baik.

3. Mendapatkan bobot yang sesuai.
4. Mengontrol pelepasan.
5. Mencegah segregasi/pemisahan komponen campuran selama proses.
6. Distribusi keseragaman kandungan.
7. Meningkatkan kecepatan disolusi.

Kelemahan metode granulasi basah (Lieberman, *et al.*, 1989):

1. Banyak tahap dalam proses produksi yang harus divalidasi.
2. Biaya cukup tinggi.
3. Zat aktif yang sensitif terhadap lembap dan panas tidak dapat dikerjakan dengan cara ini. Untuk zat termolabil dilakukan dengan pelarut non air.

2.3.3.2 Granulasi Kering

Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan. Pada metode ini granul dibentuk oleh penambahan bahan pengikat kering ke dalam campuran serbuk obat dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan menjadi granul, penambahan bahan pelicin dan penghancur kemudian dicetak menjadi tablet (Ansel, 1989).

2.3.3.3 Kempa Langsung

Kempa langsung menunjukkan teknik pembuatan tablet yang paling sederhana dan hemat biaya. Teknik ini dapat diterapkan pada pembuatan tablet

cepat hancur karena availabilitas dari eksipien terutama superdisintegran dan eksipien berdasar gula (Bhowmik *et al.*, 2009).

Metode kempa langsung lebih dipilih untuk formula FDT karena sifat alami granulnya mempunyai kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik, sehingga lebih baik pada metode kempa langsung. Metode kempa langsung adalah metode paling ekonomis dan teknik paling sederhana dari semua metode (Patil dan Das, 2011). Keuntungan metode kempa langsung yaitu biaya produksi efektif, stabilitas lebih baik dari bahan aktif, disolusi lebih cepat, tablet mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik, validasi sederhana, dan kontaminasi mikroba yang rendah. Keterbatasan metode kempa langsung yaitu segregasi/pemisahan, variasi fungsional, potensi dilusi yang rendah, kemampuan mengolah kembali, kompresibilitas buruk dari bahan aktif, dan sensitivitas lubrikan (Garg dan Gupta, 2013).

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan segregasi adalah perbedaan ukuran partikel berbagai konstituen, perbedaan densitas/kepadatan berbagai konstituen, interaksi eksipien obat, serta derajat gumpalan (Deveswaran *et al.*, 2009). Tiga mekanisme utama segregasi serbuk yaitu:

1. Perkolasi

Gravitasi menyebabkan partikel kecil berpindah ke rongga dengan partikel yang lebih besar. Hal ini dikarenakan perbedaan yang relatif besar dalam ukuran partikel.

2. Vibrasi

Partikel yang lebih kecil secara bertahap akan bergerak menuju partikel lebih besar. Dengan demikian akan menyebabkan pemisahan partikel yang berbeda ukuran.

3. Transportasi

Partikel-partikel akan terus dipercepat dan melambat, karena perbedaan lintasan partikel dengan massa dan/atau ukuran partikel yang berbeda akan dipisahkan selama transportasi. Efek yang sama terjadi ketika serbuk tersebut dituangkan di tumpukan. Partikel-partikel yang lebih berat akan bergulir ke luar dari tumpukan sedangkan konsentrat yang lebih kecil di tengah tumpukan serbuk. Bentuk partikel juga memainkan peran penting selama jenis proses pemisahan. Tindakan pencegahan khusus harus diambil selama penanganan serbuk tersebut dengan mengurangi kecepatan transportasi (Deveswaran *et al.*, 2009).

Cara mengatasi risiko segregasi yaitu:

1. Mengubah bahan

Bahan yang paling banyak menyebabkan segregasi adalah bahan yang mengalir secara bebas. Hal ini berarti bahwa partikel dengan mudah terpisah satu sama lain. Untuk dapat mengurangi terjadinya kecenderungan segregasi pada campuran yaitu dengan meningkatkan kohesifitas, seperti dengan menambahkan air, minyak, atau cairan pengikat lain saat sebelum pencampuran atau menambahkan pengikat selama pencampuran. Namun perlu berhati-hati agar tidak berlebihan, karena meningkatnya kohesifitas campuran yang terlalu banyak dapat menyebabkan masalah aliran lain. Cara lain yaitu mengubah distribusi ukuran partikel komponen campuran. Misalnya, jika campuran mengalami segregasi karena pengayakan, kita dapat mengurangi atau mengeliminasi pengayakan dengan mengurangi rasio diameter partikel antara komponen dibawah 1,3-1 atau dengan mengurangi diameter partikel rata-rata masing-masing komponen dibawah 100 mikron. Perubahan ini akan

meminimalkan segregasi yang dapat terjadi karena perbedaan kecepatan partikel antar komponen.

2. Mengubah proses

Jika campuran bahan mengandung beberapa komponen dan masing-masing lebih atau kurang seragam dalam dirinya sendiri tetapi bervariasi dari komponen yang lain, masing-masing komponen tersebut dapat ditangani secara terpisah sampai dengan tahap penanganan akhir.

3. Mengubah peralatan

Beberapa desain bin dapat memfasilitasi pemisahan. Alternatif dengan menggunakan bin aliran massa tradisional dengan menggunakan insert massa aliran di dalam bin yang ada. Insert terdiri dari *hopper* dalam *hopper*, dan *hopper* bawahnya mengontrol pola kecepatan bin, sehingga memungkinkan untuk memberikan profil kecepatan yang benar-benar seragam yang akan meminimalkan segregasi. Untuk mengatasi masalah segregasi vertikal, dimana campuran mensegregasi di lapisan komponen yang berbeda maka dilakukan cara yaitu mengubah *hopper* geometri bin yang ada sehingga bagian tengah bahan bergerak lebih cepat daripada bagian luar. Hal ini memudahkan dalam bin blending, menghilangkan efek segregasi vertikal pada debit bin (Purutyan dan Carson, 2006).

2.4 Superdisintegran

Pada teknik kempa langsung, penambahan superdisintegran akan mempengaruhi laju disintegrasi dan mempercepat disolusi. Adanya bahan-bahan lain seperti eksipien yang larut dalam air dapat mempercepat proses disintegrasi (Bhowmik *et al.*, 2009).

Disintegrant adalah agen yang ditambahkan ke dalam tablet untuk meningkatkan pecahnya tablet menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil dalam lingkungan berair dengan meningkatkan luas permukaan dan meningkatkan rilis obat yang lebih cepat. Disintegrant memiliki fungsi utama untuk melawan efisiensi zat pengikat tablet dan kekuatan fisik kompresi untuk membentuk tablet. Semakin kuat pengikat, harus menjadi semakin efektif sebagai agen penghancur agar tablet dapat melepaskan obat. Disintegrant adalah komponen penting untuk formulasi tablet. Kemampuan untuk berinteraksi kuat dengan air sangat penting untuk fungsi disintegrant (Mohanachandran *et al.*, 2011).

2.4.1 Mekanisme Kerja Superdisintegrant

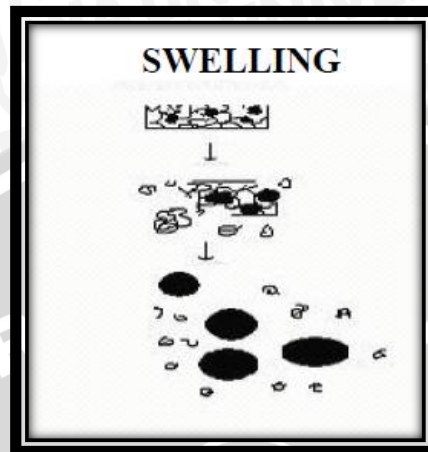
Ada 4 mekanisme kerja utama dari superdisintegrant, yaitu:

2.4.1.1 Mengembang (*Swelling*)

Mekanisme yang secara luas diterima untuk tablet terdisintegrasi adalah pengembangan. Partikel mengembang dan merapuhkan matriks tablet secara bersamaan. Tablet dengan porositas yang tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk terkait dengan kurangnya kemampuan untuk mengembang. Di samping itu, kemampuan mengembang yang cukup berada pada tablet dengan porositas yang rendah. Perlu diingat bahwa jika pengempaan terlalu kuat, cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasi akan menurun (Bhowmik *et al.*, 2009).

Meskipun tidak semua superdisintegrant efektif mengembang saat kontak dengan air, mengembang merupakan mekanisme agen superdisintegrant tertentu seperti starch, dapat memberikan efek hancur. Mengembang saat kontak dengan

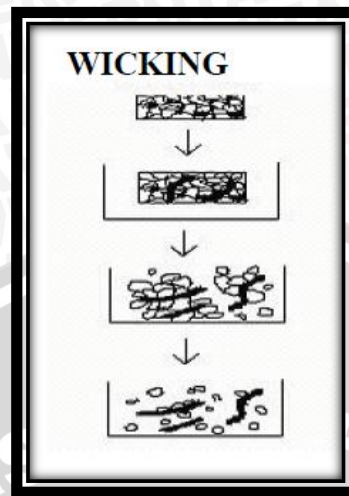
air, kerekatan bahan lain di tablet akan menyebabkan tablet hancur berantakan (Mohanachandran *et al.*, 2011).



Gambar 2.3 Mekanisme Mengembang (Bhowmik *et al.*, 2009)

2.4.1.2 Porositas dan kapilaritas (*Wicking*)

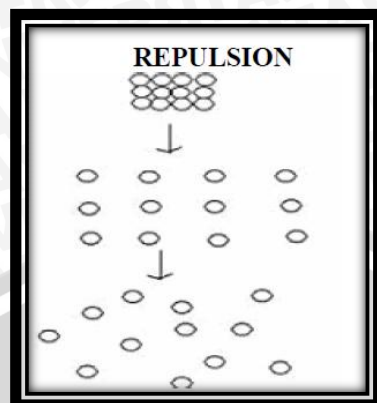
Disintegrasi dengan aksi kapilaritas merupakan tahapan pertama. Ketika meletakkan tablet pada medium cair yang sesuai, medium akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel, yang mana akan melemahkan ikatan intermolekuler dan memecah tablet menjadi ukuran yang halus. Pengambilan air oleh tablet bergantung pada hidrofilisitas dari obat/eksipien dan kondisi saat pembuatan. Untuk tipe ini superdisintegran menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan antar muka kepada cairan yang penting untuk membantu proses disintegrasi dengan menciptakan suatu jaringan hidrofilik di sekitar partikel obat (Bhowmik *et al.*, 2009).



Gambar 2.4 Mekanisme Porositas dan Kapilaritas (Bhowmik et al., 2009)

2.4.1.3 Disintegrasi Partikel/Gaya Repulsif Partikel

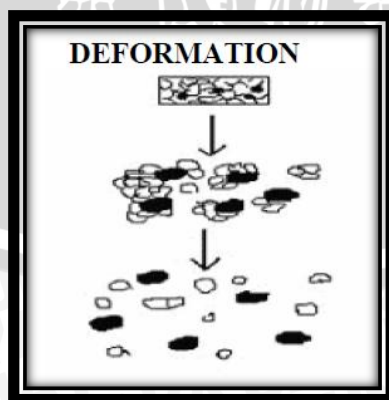
Mekanisme lain dari superdisintegratan dapat dijelaskan pada tablet yang dibuat dengan disintegratan yang “tidak mengembang”. Guyot-Hermann mengajukan suatu teori repulsi partikel berdasarkan penelitian dari partikel yang tidak bisa mengembang yang menyebabkan tablet terdisintegrasi. Gaya elektrik repulsif antara partikel merupakan mekanisme dari disintegrasi dan air dibutuhkan untuk hal itu. Air diserap ke dalam pori-pori tablet dan partikel menjauh satu dengan yang lain karena perbedaan muatan listrik. Peneliti menemukan bahwa repulsi merupakan kejadian yang menyebabkan *wicking* (Bhowmik et al., 2009).



Gambar 2.5 Mekanisme Repulsi (Bhowmik et al., 2009)

2.4.1.4 Deformasi

Selama pengempaan tablet, partikel yang terdisintegrasi mengalami deformasi dan partikel deformasi ini menjadi struktur normalnya ketika terjadi kontak dengan media cair atau air. Biasanya kapasitas pengembangan dari starch meningkat ketika granul mengalami deformasi selama pengempaan. Peningkatan ukuran dari partikel yang mengalami deformasi dan merusak tablet. Partikel mengembang menjadi ukuran sangat halus dan merapuhkan matriks tablet. Hal inilah yang mungkin menjadi mekanisme dari starch dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Bhowmik et al., 2009).



Gambar 2.6 Mekanisme Deformasi (Bhowmik et al., 2009)

2.4.2 Macam-macam Superdisintegran

2.4.2.1 Chitosan

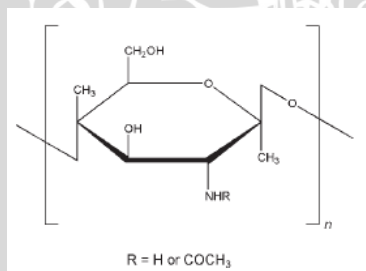
Chitosan mempunyai nama kimia yaitu poly- β -(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose. *Chitosan* dapat berfungsi sebagai disintegran, agen penyalut, pengikat, agen peningkat viskositas, serta mucoadhesive. *Chitosan* berwarna putih, bisa berbentuk serbuk ataupun serpih berwarna putih-krem. *Chitosan* mengadsorbsi kelembapan dari atmosfer, jumlah air yang terserap tergantung pada kadar air awal dan suhu serta kelembapan relatif udara di sekitarnya. Kelarutannya sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan larutan netral atau alkali pH diatas 6,5 (Jones, 2009).

Chitosan merupakan polimer alami yang diperoleh dari deasetilasi kitin yang merupakan polisakarida paling melimpah kedua di alam setelah selulosa. Superdisintegran *chitosan* telah digunakan untuk mengembangkan *orally disintegrating tablet* (ODT). Sama seperti superdisintegran lain, *chitosan* memiliki kapasitas pengembangan 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. *Chitosan* dalam ODT cinnarizine yang dibuat dengan cara granulasi basah hasilnya mempunyai rasa yang enak di mulut dan waktu hancurnya 60 detik pada kadar 3% (Nagar dan Yadav, 2009).

Chitosan menunjukkan deformasi plastis selama kompresi dikombinasikan dengan elastisitas yang tinggi sesudah penabletan, sehingga dihasilkan tablet yang stabil secara mekanik. *Chitosan* juga dikenal dapat

mengurangi friksi selama penabletan. Ketika penanganan campuran skala besar, serbuk *chitosan* menunjukkan *bulk density*, kemampuan mengalir dan kompresibilitas yang buruk (Picker-Freyer dan Brink, 2006).

Mekanisme utama disintegrasinya yaitu penyerapan air dan ambilan air, sedangkan mekanisme disolusinya terkait dengan kapasitas *swelling* (Ritthidej et al., 1994). *Chitosan* dapat lebih cepat terdisintegrasi dan terdisolusi dibandingkan *sodium starch glycolate* dan *croscarmellose sodium*, hal ini disebabkan karena sifat pengembangan yang tinggi dan laju konstan ambilan airnya. Langkah penambahan *chitosan* selama persiapan tablet memiliki efek yang besar pada sifat fisik dan profil disolusi tablet. Penambahan *chitosan* secara eksternal (ekstragranular) menunjukkan hasil terbaik dibandingkan dengan penambahan internal-eksternal/penambahan internal (intragranular). Karena *chitosan* yang ditambahkan ekstragranular bertujuan agar terjadi mekanisme penghancuran lebih cepat (Rasool et al., 2012).



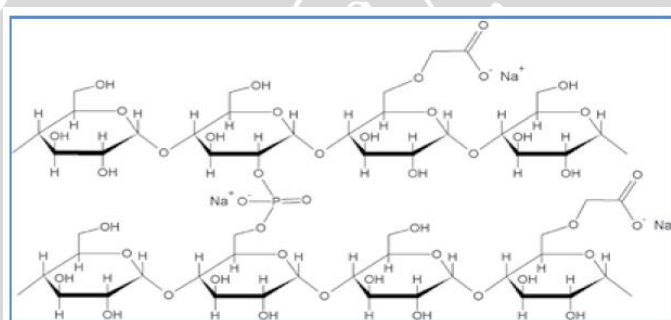
Gambar 2.7 Struktur Dasar Chitosan (Jones, 2009)

2.4.2.2 Sodium starch glycolate

Sodium starch glycolate digunakan sebagai disintegrant pada kapsul dan tablet. Teknik pembuatan tablet menggunakan kempa langsung atau granulasi basah. Digunakan konsentrasi sebesar 2-8% dalam formulasi. Pada konsentrasi

4% merupakan konsentrasi optimumnya. Namun jika menggunakan konsentrasi 2% juga sudah cukup efisien (Young, 2009).

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* (Bhowmik, et al., 2009). *Sodium starch glycolate* menunjukkan aliran yang baik (sudut diam <36°) (Gohel et al., 2007).



Gambar 2.8 Struktur Dasar *Sodium starch glycolate*
(Mohanachandran et al., 2011)

2.4.3 Kombinasi *Chitosan* dan *Sodium starch glycolate*

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. Tablet yang menggunakan kombinasi tersebut contohnya yaitu ODT Metronidazole. Tablet yang menggunakan kombinasi tersebut mempunyai profil kekerasan, kerapuhan, waktu keterbasahan dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan tablet ODT (Mohire NC, et al., 2009).

Optimasi perlu dilakukan terhadap kombinasi superdisintegran yang digunakan dalam formula. Mengingat bahwa semakin banyak superdisintegran yang digunakan akan menyebabkan kekerasan tablet menurun, maka diharapkan dengan dilakukannya optimasi dapat menghasilkan FDT yang mempunyai sifat fisik yang optimum. Optimasi tersebut bertujuan agar dapat meningkatkan waktu hancur tablet, tetapi juga mempertimbangkan kekerasannya.

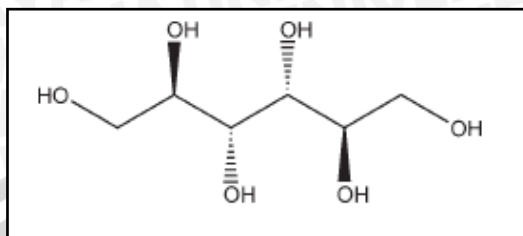
2.5 Bahan Eksiipien Tambahan

2.5.1 Manitol

Manitol mempunyai nama kimia yaitu D-manitol. Eksiipien ini merupakan alkohol heksahidris yang memiliki kedekatan dengan manosa dan memiliki isomerik dengan sorbitol. Manitol secara organoleptis adalah serbuk kristal putih, tidak berbau atau berupa granul yang bebas mengalir. Eksiipien ini memiliki rasa yang manis, kira-kira sama manisnya seperti glukosa dan setengah manisnya dari sukrosa, dan menimbulkan sensasi dingin di mulut. Secara mikroskopis, eksiipien ini terlihat seperti jarum ortotrombik ketika dikristalisasi dari alkohol. Manitol menunjukkan polimorfisme (Armstrong, 2009).

Manitol digunakan secara umum dalam formulasi farmasetik dan produk makanan. Dalam preparasi farmasetik, eksiipien ini digunakan terutama sebagai pengisi dalam formulasi tablet, dimana manitol tidak bersifat higroskopis dan dapat digunakan bersamaan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Konsentrasi yang digunakan sebagai diluen yaitu sebesar 10-90%. Manitol dapat digunakan dalam aplikasi kempa langsung, *spray drying*, atau granulasi basah pada pembuatan tablet. Pembuatan granulasi yang

mengandung manitol memiliki keuntungan untuk mengalami pengeringan dengan mudah (Armstrong, 2009).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Manitol (Armstrong, 2009)

2.5.2 Magnesium stearat

Magnesium stearat mempunyai nama lain yaitu *dibasic magnesium stearat*, *magnesium distearat*, *magnesii stearas*, *magnesium octadecanoate*, dan *magnesium salt*. Eksiipien ini merupakan campuran magnesium dengan asam organik padat yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat ($C_{32}H_{62}MgO_4$). Magnesium stearat digunakan secara umum dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasetik. Dalam formulasi farmasetik, magnesium stearat digunakan sebagai pelubrican dalam kapsul dan tablet dengan konsentrasi 0,25%-5% w/w (Allen dan Luner, 2009).

Magnesium stearat secara organoleptis adalah serbuk halus, licin, putih, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) dan dalam eter, sedikit larut dalam benzene hangat dan etanol hangat (95%). Bahan yang inkompatibel dengan magnesium stearat yaitu asam kuat, alkali, dan garam besi. Magnesium stearat dihindarkan dicampur dengan bahan pengoksidasi kuat. Terkait penyimpanannya, disimpan di wadah yang tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Allen dan Luner, 2009).

2.5.3 Talk

Talk mempunyai nama lain *altalc*, *hydrous magnesium calcium silicate*, *powdered talc*, dan *talcum*. Talk digunakan sebagai agen *anticaking*, glidan, dan pada tablet maupun kapsul digunakan sebagai diluen dan lubrikan. Dalam formulasi tablet talk juga digunakan sebagai lubrikan. Konsentrasi yang digunakan sebagai glidan dan tablet lubrikan yaitu sebesar 1%-10% (Kibbe, 2009).

Talk secara organoleptis adalah serbuk yang sangat halus, berwarna putih sampai putih keabuan, kurang berbau, tidak berasa, dan merupakan serbuk kristal. Kelarutan praktis tidak larut dalam asam lemah dan alkali, pelarut organik, dan air. Talk tidak kompatibel dengan senyawa ammonium kuaterner. Terkait penyimpanannya, disimpan di wadah yang tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Kibbe, 2009).

2.5.4 Microcrystalline cellulose

Microcrystalline cellulose mempunyai nama lain *Avicel PH*, *Celex*, *cellulose gel*, *crystalline cellulose*, *Emcocel*, *Fibrocel* dan *Vivapur*. *Microcrystalline cellulose* digunakan sebagai adsorben, agen pensuspensi, diluen pada tablet dan kapsul, serta disintegran pada tablet. *Microcrystalline cellulose* secara umum digunakan pada farmasetika terutama sebagai binder atau diluen pada formulasi tablet dan kapsul dimana dapat digunakan pada proses granulasi basah maupun kempa langsung. Selain itu, *microcrystalline cellulose* juga dapat berfungsi menjadi lubrikan dan disintegran sehingga dapat berguna dalam pembuatan tablet. Konsentrasi yang digunakan sebagai diluen pada tablet yaitu sebesar 20%-90% (Guy, 2009).

Microcrystalline cellulose secara organoleptis adalah serbuk berwarna putih, kurang berbau, kurang berasa, dan merupakan serbuk kristal dengan partikel pori. Kelarutannya kurang larut dalam 5% w/v larutan *sodium hydroxide*, praktis tidak larut dalam air, asam lemah, dan banyak pelarut organik. *Microcrystalline cellulose* tidak kompatibel dengan agen pengoksidasi yang kuat. Terkait penyimpanannya, disimpan di wadah yang tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Guy, 2009).

2.5.5 Polyvinylpyrrolidone (PVP)

Polyvinylpyrrolidone mempunyai nama lain yaitu kollidon dan povidone. Nama kimianya adalah 1-ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer. PVP berfungsi sebagai disintegran, peningkat disolusi, agen pensuspensi, serta pengikat pada tablet. Aplikasi PVP dalam farmasi biasanya digunakan dalam bentuk sediaan padat. Pada tablet, larutan PVP digunakan sebagai pengikat pada proses granulasi basah. PVP juga dapat diberikan dalam campuran serbuk pada granulasi kering. PVP dapat juga digunakan sebagai pensuspensi, penstabil, atau agen peningkat viskositas pada topikal dan oral suspensi dan larutan. Kelarutan bahan aktif yang buruk dapat ditingkatkan dengan mencampurnya bersama PVP. Konsentrasi PVP yang digunakan sebagai bahan pengikat yaitu sebesar 0,5-5% (Kibbe, 2009).

PVP merupakan serbuk yang sangat halus, berwarna putih sampai krem, tidak berbau, dan merupakan serbuk higroskopis. Terkait kelarutannya, PVP mudah larut dalam asam, kloroform, etanol 95%, keton, metanol, dan air. Praktis tidak larut dalam eter dan hidrokarbon. Terkait penyimpanannya, disimpan di wadah yang tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Kibbe, 2009).

2.6 Optimasi Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)

Metode *Simplex Lattice Design* merupakan salah satu optimasi formula untuk mendapatkan daerah yang mempunyai respon sama dan daerah yang optimal. Teknik ini cocok untuk prosedur optimasi formula dimana jumlah total dari bahan yang berbeda adalah konstan. Pelaksanaan *Simplex Lattice Design* yaitu dengan mempersiapkan formulasi yang bervariasi yang terdiri dari kombinasi bahan tambahan. Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan cepat karena bukan merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*). Bentuk umum persamaan *Simplex Lattice Design* adalah (Bolton, 2004):

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

Y = respon (hasil percobaan)

(A),(B) = kadar komponen dimana (A) + (B) = 1

A, b, ab = koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Untuk penerapan dua komponen atau faktor perlu dilakukan tiga percobaan yaitu percobaan yang menggunakan 100% A, 100% B, dan campuran 50% A dan 50% B (Bolton, 2004).

Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan rumus (Bolton, 2004):

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n \dots \dots \dots (1)$$

$R_{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dari masing-masing sifat fisik tablet.

Masing-masing respon diberi bobot, jumlah bobot total =1. Mengingat satuan dari masing-masing respon tidak sama, maka perlu distandarisasi penilaian respon dengan rumus sebagai berikut (Bolton, 2004):

$$N = \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

X = Respon yang didapat dari percobaan

X_{min} = Respon minimal yang diinginkan

X_{max} = Respon maksimal yang diinginkan

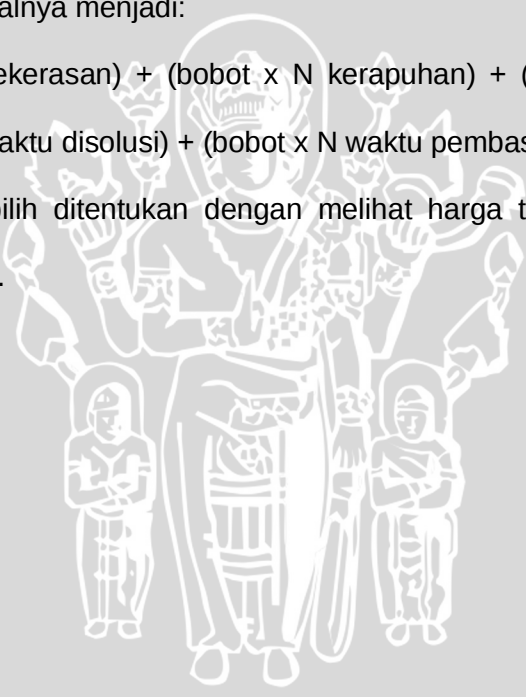
N = Nilai standarisasi respon

R dihitung dengan mengalikan N dengan bobot yang telah ditentukan.

Perhitungan respon totalnya menjadi:

$$R_{\text{total}} = (\text{bobot} \times N \text{ kekerasan}) + (\text{bobot} \times N \text{ kerapuhan}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu hancur}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu disolusi}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu pembasahan}) \dots\dots\dots (3)$$

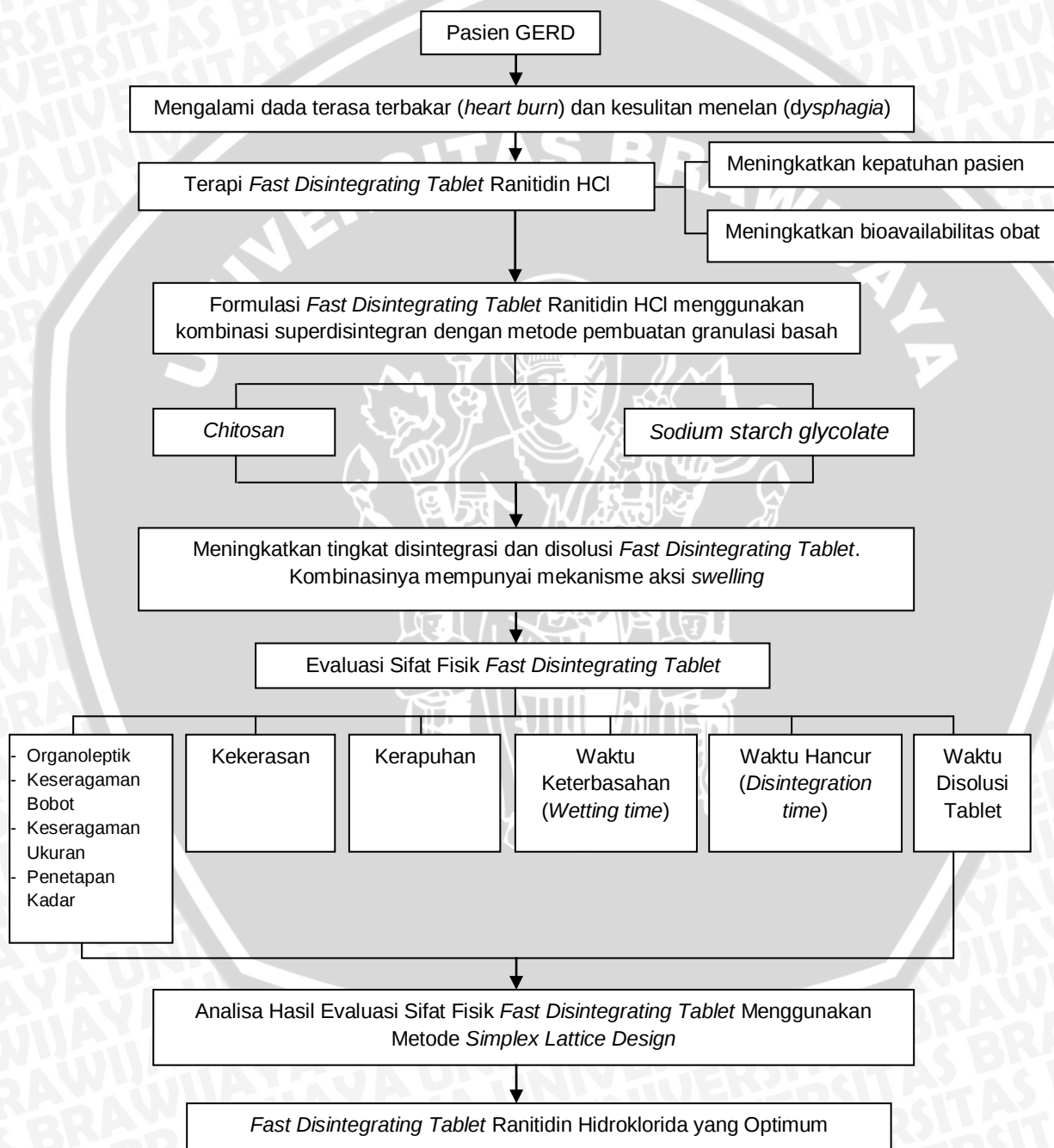
Formula optimum terpilih ditentukan dengan melihat harga total respon yang tertinggi (Bolton, 2004).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

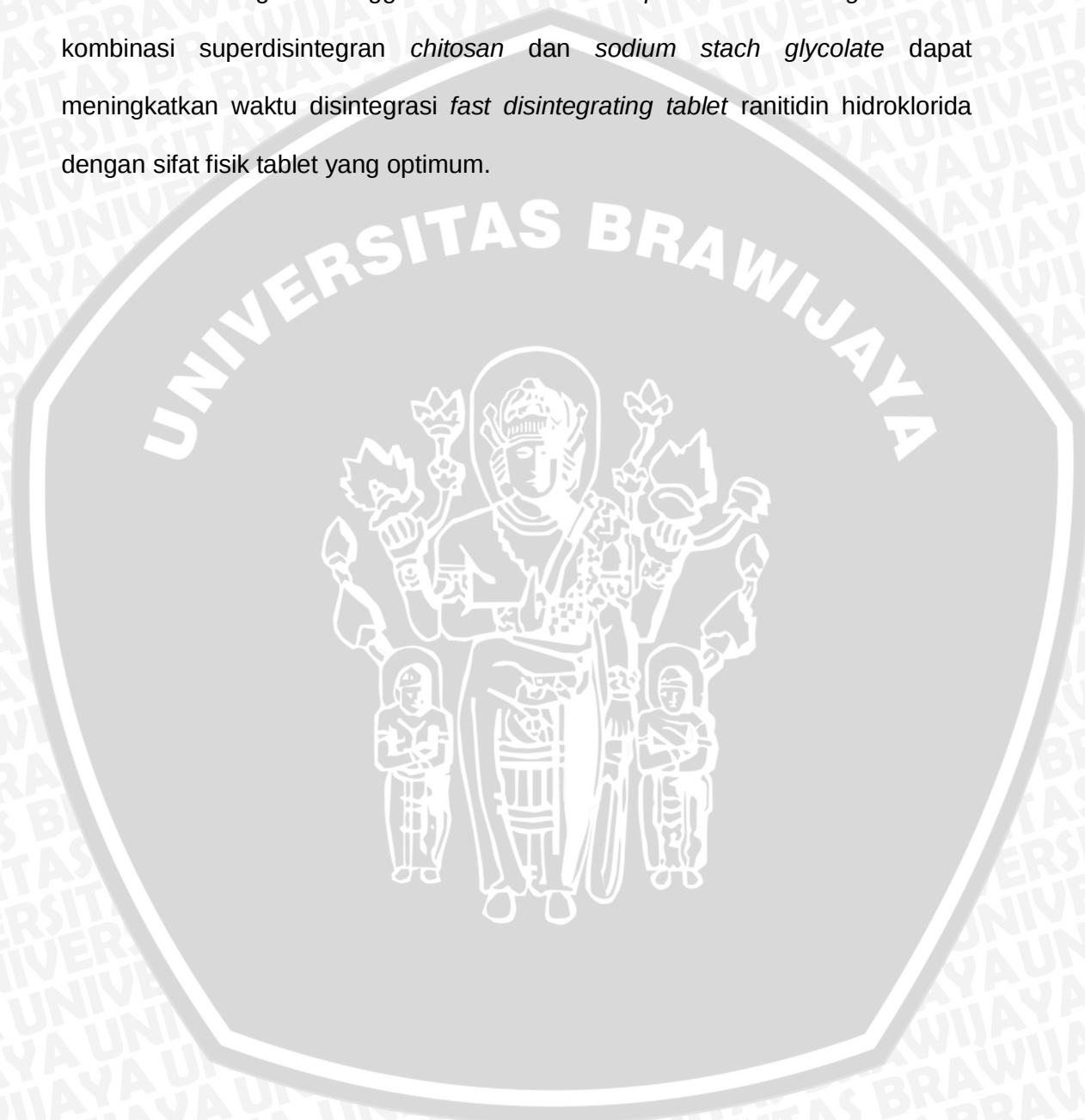
3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian optimasi *fast disintegrating tablet* ranitidin hidroklorida dengan menggunakan metode *simplex lattice design* adalah kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan waktu disintegrasi *fast disintegrating tablet* ranitidin hidroklorida dengan sifat fisik tablet yang optimum.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

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

4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik FDT Ranitidin HCl, yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu keterbasahan (*wetting time*), waktu hancur (*disintegration time*), dan disolusi tablet.

2. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate*, serta variasi perbandingan kadar superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate*.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Solida Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang untuk pencetakan FDT Ranitidin HCl dan Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk evaluasi sifat fisik FDT Ranitidin

HCl yang dihasilkan. Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari sampai dengan bulan Mei 2014.

4.4 Bahan dan Alat Penelitian

4.4.1 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ranitidin HCl sebagai bahan aktif. Eksipien yang digunakan adalah *chitosan*, *sodium starch glycolate*, *microcrystalline cellulose*, *talc*, *magnesium stearate*, *manitol*, PVP dan aquades.

4.4.2 Alat Penelitian

Alat yang digunakan selama penelitian adalah *rotary single punch*, *hardness tester* HC 6.2, *friability tester* AE-1 versi 2.08, *disintegration tester* 3102, *dissolution tester* Vision G2 Classic 6 dan Elite 8, corong, cawan petri diameter 6,5 cm, spektrofotometer UV, timbangan analitik, ayakan mesh no. 8 dan 18, stopwatch, pipet volume, termometer, kuas, jangka sorong, mortir, stamper, dan gelas ukur.

4.5 Definisi Istilah/Operasional

- a. *Fast disintegrating tablet* adalah sediaan tablet yang secara cepat terdisintegrasi oleh saliva di dalam rongga mulut tanpa memerlukan bantuan air.
- b. Superdisintegran adalah bahan yang digunakan dalam sediaan padat untuk mempercepat pemecahan massa padat menjadi partikel yang lebih kecil sehingga lebih mudah larut.

- c. Optimasi adalah pencarian nilai-nilai variabel yang dianggap optimal, efektif, dan efisien, untuk mencapai hasil yang diinginkan serta dapat memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis.
- d. *Simplex lattice design* adalah metode optimasi yang digunakan untuk optimasi campuran diantaranya yaitu antar bahan dalam sediaan padat, semi padat, atau pemilihan pelarut.
- e. Metode granulasi basah adalah mencampur zat aktif dengan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah tertentu sehingga akan diperoleh massa lembab yang dapat digranulasi.
- f. Optimum adalah sesuai dengan monografi atau persyaratan.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Formulasi FDT Ranitidin HCl

Pada penelitian ini dipergunakan 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 4.1.

Tabel 4.1 Formula FDT Ranitidin Hidroklorida

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%
Magnesium 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*

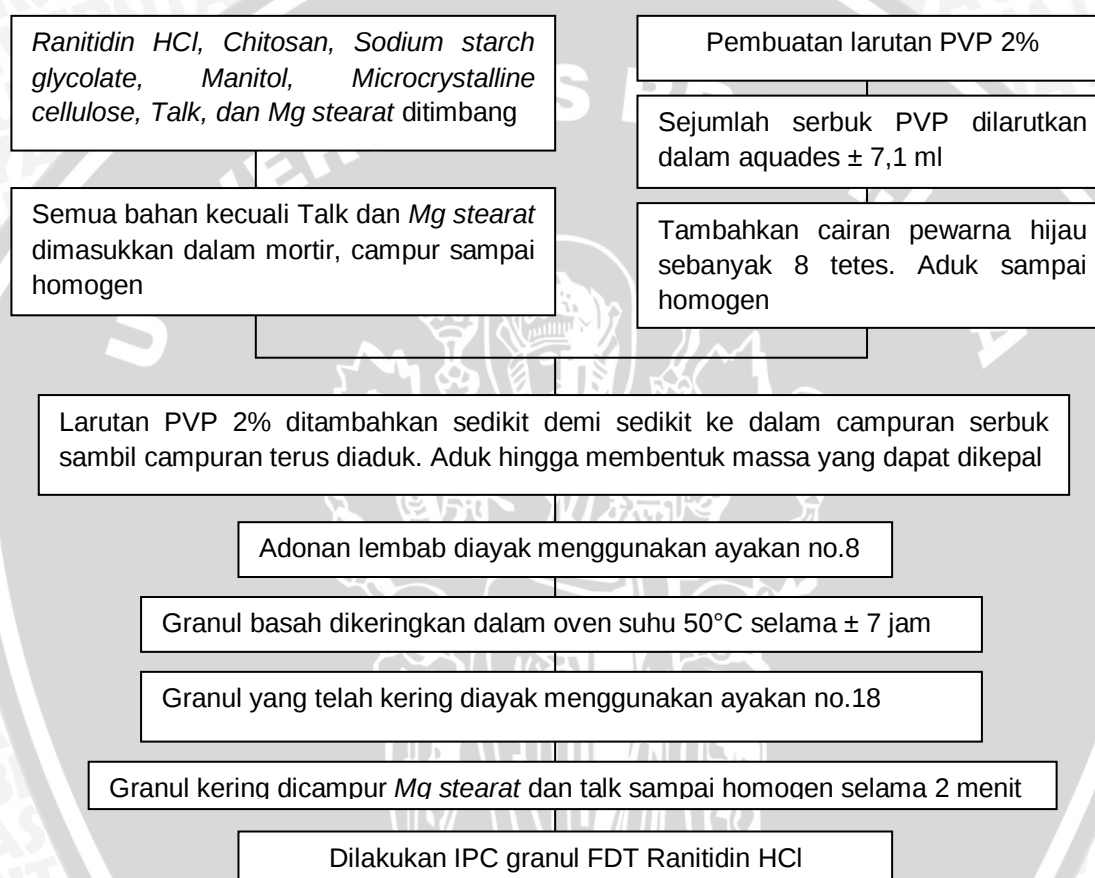
Bobot tablet dalam 1 formula adalah 150 mg. Formula I, II, dan III digunakan untuk menentukan persamaan SLD. Dari persamaan SLD tersebut dicari respon teoritis yang optimum, kemudian ditentukan formula terpilih yaitu formula IV, V, dan VI. Formula IV, V, dan VI diperoleh dari persamaan SLD tersebut.

4.6.2 Pembuatan Campuran Granul

FDT Ranitidin HCl ini dibuat dengan metode granulasi basah dengan tahap-tahap sebagai berikut:

- a. Menimbang ranitidin hidroklorida, *chitosan*, *sodium starch glycolate*, *manitol*, *microcrystalline cellulose*, PVP, talk, dan *magnesium stearat* sejumlah yang dibutuhkan.
- b. Bahan-bahan diatas kecuali talk dan *magnesium stearat* dimasukkan ke dalam mortir. Lalu dicampur sampai homogen.
- c. Membuat larutan PVP 2% dengan cara yaitu serbuk PVP sejumlah yang dibutuhkan dilarutkan dalam aquades $\pm 7,1$ ml. Kemudian ditambahkan cairan pewarna hijau sebanyak 8 tetes. Diaduk sampai homogen.
- d. Larutan PVP 2% ditambahkan ke dalam campuran (b), dengan cara sedikit demi sedikit sambil campuran terus diaduk dengan menggunakan tangan. Campuran tersebut terus diaduk hingga membentuk adonan/massa yang dapat dikepal.
- e. Adonan lembab dilakukan pengayakan basah dengan menggunakan ayakan no. 8. Hasilnya akan diperoleh granul basah.
- f. Granul basah dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama ± 7 jam.

- g. Granul yang sudah kering dilakukan pengayakan kering dengan menggunakan ayakan no. 18. Hasilnya akan diperoleh granul kering.
- h. Granul kering dicampur dengan *magnesium stearat* dan talk sampai homogen selama 2 menit.
- i. Dilakukan IPC terhadap granul FDT Ranitidin HCl.



Gambar 4.1 Diagram Alir Formulasi FDT Ranitidin HCl

4.6.3 IPC Granul FDT Ranitidin HCl

4.6.3.1 Uji Moisture Content (MC)

Tujuan

Untuk mengetahui kandungan lembab dalam granul FDT Raniitidin HCl.

Metode

Sebanyak 5 gram granul yang telah dioven dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer*. Penetapan dihentikan setelah mencapai angka konstan. Dicatat % *moisture content* yang didapatkan (Lieberman *et al.*, 1989).

Interpretasi Hasil

Kadar *moisture content* yang baik adalah 0,75-2% (Lieberman *et al.*, 1989).

4.6.3.2 Uji Laju Alir**Tujuan**

Untuk mengetahui granul memiliki laju alir yang baik atau tidak yang dapat berpengaruh pada mudah atau tidaknya mengalir dalam mesin cetak tablet.

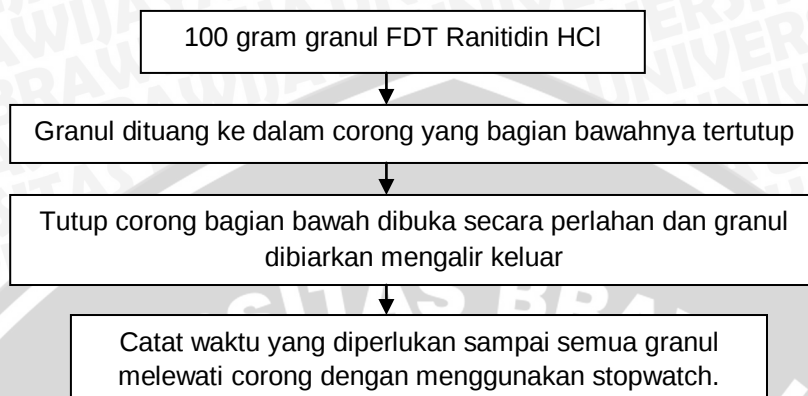
Metode

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 (Lieberman *et al.*, 1989).

Interpretasi Hasil

Laju alir dikatakan baik jika 100 gram serbuk yang diuji memiliki laju alir ≤ 10 g/detik. 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 (USP 30, 2007).



Gambar 4.2 Diagram Alir Pemeriksaan Laju Alir Granul

4.6.3.3 Uji Sudut Diam (*Angle of Repose*)

Tujuan

Untuk mengetahui granul memiliki waktu alir yang baik atau tidak yang dapat berpengaruh pada mudah atau tidaknya mengalir dalam mesin cetak tablet.

Metode

Alat yang digunakan adalah corong. Sudut diam dapat diukur dengan mengamati tinggi kerucut yang terbentuk (h cm) di atas alas dengan jari-jari tertentu (r cm). Besar sudut diam dapat dihitung sebagai berikut:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan:

α = sudut diam

h = tinggi kerucut tumpukan granul

r = jari-jari kerucut tumpukan granul

Pengukuran sudut diam dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- Timbang bahan 100 gram, masukkan secara perlahan-lahan sementara bagian bawah ditutup.
- Buka penutupnya dan biarkan keluar.
- Ukur tinggi dan diameter kerucut yang terbentuk.
- Hitung sudut diam bahan yang dievaluasi.
- Ulangi percobaan sebanyak 3 kali (USP 30, 2007).

Interpretasi Hasil

Semakin kecil sudut diam maka semakin mudah granul tersebut mengalir bebas. Granul dikatakan mengalir bebas (*free flowing*) apabila sudut diamnya lebih kecil dari 50° . Jika sudut diam lebih besar dari 50° , pada saat penabletan akan ditemui kesulitan (USP 30, 2007).

Tabel 4.2 Sudut Diam (*Angle of Repose*)

Sifat Aliran	Sudut Diam
Sangat Baik	$25-30^\circ$
Baik	$31-35^\circ$
Cukup Baik	$36-40^\circ$
Agak Baik	$41-45^\circ$
Buruk	$46-55^\circ$
Sangat Buruk	$56-65^\circ$
Sangat Buruk Sekali	$>66^\circ$

4.6.3.4 Uji Kompresibilitas

Tujuan

Untuk mengetahui kemampuan granul menata diri dalam mengisi ruang antar partikel dan dalam kondisi paling mampat tanpa terjadi perubahan bentuk partikelnya.

Metode

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). Perhitungan indeks kompresibilitas dapat dihitung sebagai berikut:

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100$$

Keterangan:

I = Indeks kompresibilitas (%)

V_0 = Volume granul sebelum dimampatkan (ml)

V = Volume granul setelah dimampatkan (ml)

(Depkes RI, 1995).

Interpretasi Hasil

Kompresibilitas yang baik yaitu tidak lebih dari 20% (USP 30, 2007; Depkes RI, 1995).

4.6.3.5 Homogenitas Campuran Granul

Tujuan

Untuk memastikan bahwa zat aktif terdistribusi merata di dalam campuran.

Metode

Menetapkan kadar zat aktif dengan cara sampling pada beberapa titik (atas, tengah, bawah) wadah pencampur. Pertama-tama 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

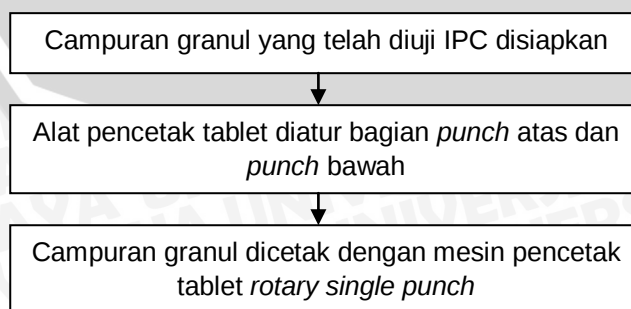
aquades hingga volumenya tepat 10 ml dengan menggunakan labu takar 10 ml. Larutan diambil 1 ml lalu diencerkan dengan aquades sampai volumenya tepat 10 ml. Kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Hal tersebut dilakukan pada beberapa titik sampel. Dihitung nilai koefisien variasi (KV) (Depkes RI, 1995).

Interpretasi Hasil

Campuran dinyatakan homogen jika kadar zat aktif pada beberapa titik sama. 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% (Depkes RI, 1995).

4.6.4 Penabletan FDT Ranitidin HCl

- Menyiapkan campuran granul yang telah diuji IPC untuk digunakan dalam penabletan.
- Alat pencetak tablet diatur terlebih dahulu bagian *punch* atas dan *punch* bawah agar nantinya didapatkan tablet dengan kekerasan dan bobot yang sesuai. Setelah alat diatur, campuran granul dicetak dengan mesin pencetak tablet *rotary single punch*.



Gambar 4.3 Diagram Alir Penabletan FDT Ranitidin HCl

4.6.5 Evaluasi Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl

4.6.5.1 Uji Organoleptik Tablet

Tujuan

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan mengetahui bentuk fisik sediaan FDT Ranitidin HCl yang meliputi bentuk tablet, homogenitas warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik.

Metode

Uji organoleptik dilakukan secara visual dengan cara mengidentifikasi sediaan FDT Ranitidin HCl. Diambil 10 tablet yang dihasilkan lalu diamati secara visual yang meliputi bentuk tablet, homogenitas warna, tekstur permukaan cacat atau tidak, dan penampilan fisik bebas dari bintik-bintik atau tidak (Khan *et al.*, 2011).

Interpretasi Hasil

Bentuk : - Memiliki bentuk yang bulat
- Permukaan atas tablet yang cembung dan permukaan bawah yang rata.

Warna : Homogen

Tekstur Permukaan : Halus, tidak cacat

Penampilan Fisik : Bebas dari bintik-bintik atau noda

(Khan *et al.*, 2011)

4.6.5.2 Uji Keseragaman Bobot Tablet

Tujuan

Uji keseragaman bobot FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bobot tablet yang seragam dan dapat dijadikan parameter produksi untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan.

Metode

Uji keseragaman bobot FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu hitung bobot rata-rata tiap tablet (Depkes RI, 1979).

Interpretasi Hasil

Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Depkes RI, 1979).

Tabel 4.3 Syarat Keseragaman Bobot Tablet (Depkes RI, 1979)

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot rata – rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

4.6.5.3 Uji Keseragaman Ukuran

Tujuan

Uji keseragaman ukuran FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan ukuran pada sediaan tablet yang sesuai dengan persyaratan.

Metode

Uji keseragaman ukuran FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara mengukur diameter dan tebal pada 20 tablet dengan menggunakan jangka sorong. Hasil pengukuran dicatat dan kemudian dihitung rata-ratanya (Depkes RI, 1979).

Interpretasi Hasil

Diameter FDT Ranitidin HCl tidak lebih dari 3 kali dan tidak lebih dari 1/3 tebal tablet (Depkes RI, 1979).

4.6.5.4 Uji Kekerasan Tablet

Tujuan

Uji kekerasan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan yaitu sebagai parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap guncangan mekanik dan untuk mengetahui kekerasan tablet secara keseluruhan sesuai dengan persyaratan.

Metode

Uji kekerasan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan menggunakan alat *hardness tester*. 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 (Allen et al., 2011).

Interpretasi Hasil

Pada umumnya tablet yang baik dinyatakan mempunyai kekerasan antara 4-10 kP. Namun hal ini tidak mutlak, artinya kekerasan tablet dapat lebih kecil dari 4 atau lebih tinggi dari 8 kP. Kekerasan tablet kurang dari 4 kP masih dapat diterima dengan syarat kerapuhannya tidak melebihi batas yang diterapkan. Tetapi biasanya tablet yang tidak keras akan memiliki kerapuhan yang tinggi dan lebih sulit penanganannya pada saat pengemasan, dan transportasi. Kekerasan tablet lebih besar dari 10 kP masih dapat diterima, jika masih memenuhi persyaratan waktu hancur/disintegrasi dan disolusi yang dipersyaratkan (Allen *et al.*, 2011). Kekerasan tablet FDT dibuat lebih rendah dari tablet konvensional biasa, yaitu antara 1-3 kP (Izza *et al.*, 2009).

4.6.5.5 Uji Kerapuhan Tablet

Tujuan

Uji kerapuhan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kerapuhan dari FDT Ranitidin HCl sehingga dapat diketahui kemampuan tablet dalam menahan guncangan tanpa hancur selama proses pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan oleh konsumen.

Metode

Uji kerapuhan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara yaitu 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 (% Friabilitas) (Allen *et al.*, 2011). Rumus % friabilitas yaitu (Mannur *et al.*, 2010):

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{(W_o - W_t)}{W_o} \times 100 \dots\dots\dots (1)$$

Interpretasi Hasil

FDT Ranitidin HCl dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1% (Allen *et al.*, 2011; USP 30, 2007).

4.6.5.6 Uji Waktu Keterbasahan (*Wetting Time*)

Tujuan

Uji waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa cepat air akan terserap ke dalam tablet, sehingga waktu pembasahan merupakan langkah penting untuk proses disintegrasi secara langsung.

Metode

Uji waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara yaitu tablet ditempatkan dalam cawan petri dengan diameter 6,5 cm. Lalu ditambahkan aquades sebanyak 10 ml. Kemudian dicatat waktu untuk keterbasahannya (Mannur *et al.*, 2010).

Interpretasi Hasil

Jika suatu tablet memiliki waktu keterbasahan yang rendah maka tablet tersebut akan lebih sulit untuk terdisintegrasi (Mannur *et al.*, 2010).

4.6.5.7 Uji Waktu Hancur (*Disintegrating Time*)

Tujuan

Uji waktu hancur FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi.

Metode

Uji waktu hancur FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara masukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang. Tanpa menggunakan cakram pada tiap tabung, lalu jalankan alat. Gunakan air bersuhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ sebanyak 1-2 ml aquades sebagai media. Pada orang yang sehat, laju aliran saliva normal yang distimulasi kira-kira mencapai 1,07 ml sebelum menelan dan 0,77 ml sesudah menelan. Total rata-rata aliran saliva harian yaitu sebesar 500 ml sampai 1,5 liter. FDT terdisintegrasi dalam mulut tanpa tambahan air atau dengan jumlah sangat sedikit air yaitu sebesar 1-2 ml air (Brosky, 2007; Fu *et al.*, 2004).

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 (Depkes RI, 1995).

Interpretasi Hasil

FDT Ranitidin HCl dinyatakan hancur sempurna bila: a. Tidak ada sisa yang tertinggal pada tabung atau, b. Bila ada sisa, hanya terdiri dari massa yang lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas atau massa berbusa tanpa inti padat yang memberikan rintangan bila diaduk dengan pengaduk kaca. Kecuali dinyatakan lain, waktu hancur tablet tidak lebih dari 15 menit (Depkes RI, 1995).

Waktu hancur untuk tablet FDT maksimal adalah 3 menit (European Pharmacopoeia, 2005).

4.6.5.8 Uji Disolusi

Tujuan

Uji disolusi FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kadar pelarutan Ranitidin HCl dari bentuk sediaan padat menjadi bentuk terlarut dalam waktu tertentu.

Metode

Uji disolusi FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara memasukkan sejumlah volume media disolusi yaitu 900 ml aquades kedalam wadah. Pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ yang merupakan sesuai dengan suhu rongga mulut. Kemudian angkat termometer. Masukkan 1 tablet kedalam alat, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan yang diuji dan 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. Buat koreksi seperlunya. Faktor koreksi lebih besar 25% dari kadar pada etiket tidak dapat diterima (Depkes RI, 1995).

Interpretasi Hasil

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam

masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase kadar pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q. Q berarti dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Depkes RI, 1995).

Tabel 4.4 Tabel penerimaan (Depkes RI, 1995)

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q+5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit (S_1+S_2) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1+S_2+S_3$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$ dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q-25\%$

4.6.5.9 Penetapan Kadar

Tujuan

Penetapan kadar FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui dan menentukan kadar zat aktif Ranitidin HCl dalam sediaan FDT Ranitidin Hidroklorida dengan menggunakan spektrofotometer.

Metode

a) Pembuatan Larutan Baku

Pembuatan larutan baku Ranitidin HCl dengan konsentrasi 1000 ppm dan 100 ppm. 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 $\mu\text{g/ml}$ (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 (Rahayu dkk., 2009).

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 $y = bx + a$ (Rahayu dkk., 2009).

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) (Depkes RI, 1995).

Interpretasi Hasil

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% (Depkes RI, 1995).

4.7 Analisis Data

4.7.1 Penentuan Profil Sifat-Sifat Campuran

Formula yang optimum didapatkan dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Metode tersebut dapat digunakan untuk optimasi formula pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda. Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan cepat karena bukan merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*). Metode ini memerlukan 3 formula untuk dapat menggambarkan hubungan antara respon dan komponen. Kemudian FDT yang diperoleh dari masing-masing formula diuji sifat fisiknya yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu keterbasahan, dan disolusi. Data hasil uji sifat fisik dari tiap formula dibuat dalam persamaan *Simplex Lattice Design*. Bentuk umum persamaan *Simplex Lattice Design* adalah (Bolton, 2004):

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$$

Dimana:

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.

4.7.2 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. Tujuan mencari respon total adalah untuk mendapatkan formula yang optimum. Penentuan respon total ini berdasarkan pada persamaan yang terdapat didalam literatur. Respon total dihitung dengan rumus (Bolton, 2004):

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n \dots\dots\dots (1)$$

$R_{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dari masing-masing sifat fisik tablet.

Masing-masing respon diberi bobot, jumlah bobot total = 1. Pada penelitian ini menggunakan 5 respon yang dianggap sebagai parameter utama. Mengingat satuan dari masing-masing respon tidak sama, maka perlu distandarisasi penilaian respon dengan rumus sebagai berikut (Bolton, 2004):

$$N = \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \dots\dots\dots (2)$$

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:

$$R_{\text{total}} = (\text{bobot} \times N \text{ kekerasan}) + (\text{bobot} \times N \text{ kerapuhan}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu hancur}) + (\text{bobot} \times N \text{ disolusi}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu keterbasahan}) \dots\dots\dots (3)$$

Formula optimum terpilih ditentukan dengan melihat harga total respon yang tertinggi (Bolton, 2004).

4.7.3 Analisis Statistika

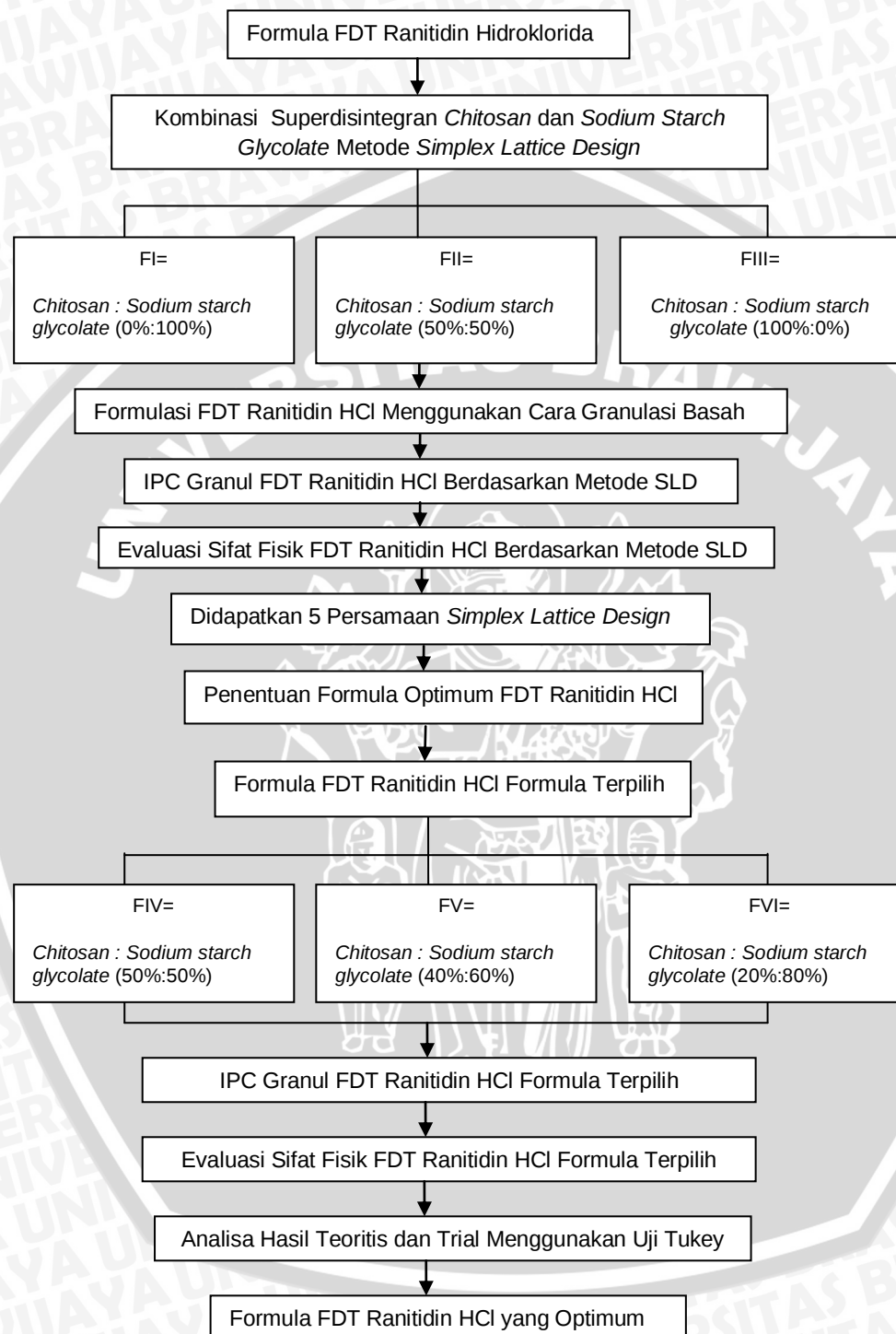
Analisis hasil pengujian berbagai parameter tersebut dilakukan dengan 2 cara, yaitu:

- a. Data evaluasi sifat fisik yang diperoleh dari persamaan SLD dibandingkan dengan pustaka. Sedangkan data evaluasi sifat fisik yang diperoleh dari *trial* dibandingkan dengan persamaan SLD.
- b. Secara statistik, data evaluasi sifat fisik yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji statistik *One Way ANOVA* pada batas kepercayaan $\alpha = 0,05$. Apabila $F_{\text{hitung}} > F_{\text{tabel}}$, berarti terdapat hasil yang signifikan (hipotesis H_0 ditolak). Selanjutnya untuk menguji adanya perbedaan antara teoritis dan *trial* dilakukan *post hoc test* dengan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) atau uji *Tukey*. *One Way ANOVA* dan uji HSD dilakukan untuk menjawab tujuan penelitian. Pertama dilakukan untuk menguji pengaruh kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* terhadap sifat fisik FDT Ranitidin HCl dan yang kedua untuk menguji perbandingan kadar *chitosan* dan *sodium starch*

glycolate yang dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki sifat fisik optimum (Mattjik dan Sumertajaya, 2000).



4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.4 Bagan Skematik Rancangan Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Formula FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Pada penelitian ini digunakan 3 formula FDT Ranitidin HCl menggunakan kombinasi superdisintegrant *Chitosan* dan *Sodium starch glycolate* dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design*. Pada penelitian ini dibuat 3 macam rancangan formula seperti pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Formula SLD Kombinasi *Chitosan* dan *Sodium starch glycolate*

Bahan	F I	F II	F III
<i>Chitosan</i>	0%	50%	100%
<i>Sodium starch glycolate</i>	100%	50%	0%

5.1.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Evaluasi terhadap granul dilakukan sebelum granul dicetak menjadi sediaan *fast disintegrating tablet*.

Tabel 5.2 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

Keterangan:

F I = *Chitosan* 0% : *Sodium starch glycolate* 100%

F II = *Chitosan* 50% : *Sodium starch glycolate* 50%

F III = *Chitosan* 100% : *Sodium starch glycolate* 0%

a. Laju Alir

Uji laju alir bertujuan untuk mengetahui serbuk memiliki laju alir yang baik atau tidak yang dapat berpengaruh pada mudah atau tidaknya mengalir dalam mesin cetak tablet. Laju alir dikatakan baik bila hasilnya ≤ 10 g/detik (USP 30, 2006). Sebanyak 20 gram granul yang diuji laju alirnya pada masing-masing formula diperoleh hasil seperti yang ditunjukkan pada tabel 5.2. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,399 > 0,05$) menandakan hasilnya tidak signifikan / tidak ada perbedaan bermakna antara hasil laju alir formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan hasil laju alir formula I, II, dan III tidak ada perbedaan bermakna / tidak signifikan (Tabel 5.3).

Tabel 5.3 *Post Hoc Tukey* Laju Alir FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 1	3	7,9800
Formula 2	3	8,0333
Formula 3	3	9,7500
Sig.		,451

b. Sudut Diam

Setelah dilakukan uji laju alir, dilanjutkan dengan uji sudut diam. Sudut diam formula I sebesar $17,82^\circ$, formula II sebesar $18,63^\circ$, dan formula III sebesar $19,37^\circ$ (Tabel 5.2). 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 (USP 30, 2006). Ketiga formula mempunyai sudut diam yang sangat baik yaitu $< 50^\circ$ maka massa granul tersebut dapat mengalir bebas. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,046 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / ada perbedaan bermakna antara hasil uji sudut diam formula

I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I dan II hasil uji sudut diam tidak berbeda bermakna. Begitu juga antara formula II dan III yang juga hasil uji sudut diamnya tidak berbeda bermakna. Dari data tersebut hanya antara formula I dan III yang hasil sudut diamnya berbeda bermakna (Tabel 5.4).

Tabel 5.4 *Post Hoc Tukey* Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 1	3	17,8233	
Formula 2	3	18,6333	18,6333
Formula 3	3		19,3700
Sig.		,274	,330

5.1.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Sifat fisik FDT Ranitidin HCl yang diperoleh dari masing-masing formula dievaluasi berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*. Formula optimum FDT Ranitidin HCl diperoleh dengan cara menguji sifat fisik yang dihasilkan dari masing-masing formula berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*. Uji sifat fisik yang dilakukan meliputi uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur, uji waktu keterbasahan, uji disolusi dan penetapan kadar. Namun uji yang digunakan untuk memperoleh persamaan SLD hanya uji kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu keterbasahan, dan disolusi. Uji sifat fisik bertujuan untuk menentukan persamaan SLD, setelah didapatkan persamaan SLD ditentukan formula optimum menggunakan nilai respon total yang tertinggi.

5.1.2.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bentuk fisik sediaan FDT Ranitidin HCl yang meliputi bentuk, warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik. Uji organoleptik menggunakan 10 tablet yang di uji secara visual maupun menggunakan indra peraba berupa sentuhan kulit.

Tabel 5.5 Hasil Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

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

5.1.2.2 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk mengetahui bobot tablet yang seragam dan dapat dijadikan parameter produksi untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan. Hasil uji keseragaman bobot ditunjukkan pada tabel 5.6. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / ada perbedaan bermakna antara formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula II dengan III hasil keseragaman bobotnya tidak ada perbedaan bermakna / tidak signifikan. Sedangkan antara formula II dengan I hasil keseragaman bobotnya ada perbedaan bermakna (Tabel 5.7).

Tabel 5.6 Hasil Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	BOBOT RATA-RATA REPLIKASI	BOBOT RATA-RATA & SD	% KV
I	1	160,5 ± 7,59	169,5 ± 8,76	0,052%
	2	170 ± 0		
	3	178 ± 4,10		
II	1	150 ± 0	150 ± 0	0%
	2	150 ± 0		
	3	150 ± 0		
III	1	150 ± 0	150 ± 0	0%
	2	150 ± 0		
	3	150 ± 0		

Tabel 5.7 Post Hoc Tukey Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 2	60	150,0000	169,5000
Formula 3	60	150,0000	
Formula 1	60		
Sig.		1,000	1,000

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu 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. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara formula I, II, dan III. Uji *tukey* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara formula II dengan III, sedangkan ada perbedaan bermakna antara formula I dengan II dan formula I dengan III.

5.1.2.3 Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran bertujuan untuk mendapatkan ukuran pada sediaan tablet yang sesuai dengan persyaratan. Hasil diameter pada uji keseragaman ukuran ditunjukkan pada tabel 5.8. Untuk tebalnya hasilnya

ditunjukkan pada tabel 5.10. Hasil diameter yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / terdapat perbedaan bermakna antara diameter formula I, II, dan III. Untuk hasil tebal yang diperoleh tidak bisa dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* karena hasilnya tiap formula keseluruhan konstan. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I dan III tidak ada perbedaan bermakna / tidak signifikan hasil diameternya begitu juga sebaliknya. Sedangkan antara formula I atau III dengan formula II terdapat perbedaan bermakna hasil diameternya (Tabel 5.9).

Tabel 5.8 Hasil Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	DIAMETER RATA-RATA REPLIKASI	DIAMETER RATA-RATA & SD	% KV
I	1	9,02 ± 0,01	9,02 ± 0,01	0,0011%
	2	9,02 ± 0,01		
	3	9,02 ± 0,01		
II	1	9,03 ± 0,01	9,03 ± 0,01	0,0011%
	2	9,03 ± 0,01		
	3	9,03 ± 0,01		
III	1	9,02 ± 0,02	9,02 ± 0,02	0,0011%
	2	9,02 ± 0,02		
	3	9,01 ± 0,02		

Tabel 5.9 *Post Hoc Tukey* Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	60	9,0180	9,0338
Formula 1	60	9,0193	
Formula 2	60		
Sig.		,808	1,000

Tabel 5.10 Hasil Uji Tebal Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	TEBAL RATA-RATA REPLIKASI	TEBAL RATA-RATA & SD	% KV
I	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		
II	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		
III	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu 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. % KV diameter dan tebal secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara diameter formula I, II, dan III. Uji *tukey* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara diameter formula I dengan III, sedangkan ada perbedaan bermakna antara diameter formula II dengan I dan formula II dengan III.

5.1.2.4 Uji Kekerasan

Uji kekerasan bertujuan yaitu sebagai parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap guncangan mekanik dan untuk mengetahui kekerasan tablet secara keseluruhan sesuai dengan persyaratan. Uji kekerasan ini membutuhkan sebanyak 10 tablet FDT Ranitidin HCl pada masing-masing formula. Hasil uji kekerasan ditunjukkan pada tabel 5.11. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula I dan III yang memenuhi persyaratan kekerasan sesuai monografi. Kekerasan yang disyaratkan untuk FDT yaitu 1-3

kP (Izza *et al.*, 2009). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Hasil kekerasan yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* (0,000 < 0,05) menandakan hasilnya signifikan / terdapat perbedaan bermakna antara kekerasan formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I, II, dan III ada perbedaan bermakna / signifikan hasil kekerasannya (Tabel 5.12). Dari data hasil uji kekerasan dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I dan III memenuhi persyaratan kekerasan untuk FDT serta ketiga formula terdapat perbedaan bermakna kekerasannya. Sehingga kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kekerasan FDT Ranitidin HCl.

Tabel 5.11 Hasil Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	KEKERASAN RATA-RATA REPLIKASI (kp)	KEKERASAN RATA-RATA & SD	% KV
I	1	1,89 ± 0,37	1,77 ± 0,34	0,19%
	2	1,62 ± 0,26		
	3	1,80 ± 0,35		
II	1	4,21 ± 0,21	4,17 ± 0,30	0,072%
	2	4,22 ± 0,21		
	3	4,08 ± 0,41		
III	1	2,70 ± 1,14	2,65 ± 1,00	0,38%
	2	2,48 ± 0,95		
	3	2,77 ± 0,98		

Tabel 5.12 *Post Hoc Tukey* Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD				
Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	30	1,7700	2,6500	4,1700
Formula 3	30			
Formula 2	30			
Sig.		1,000	1,000	1,000

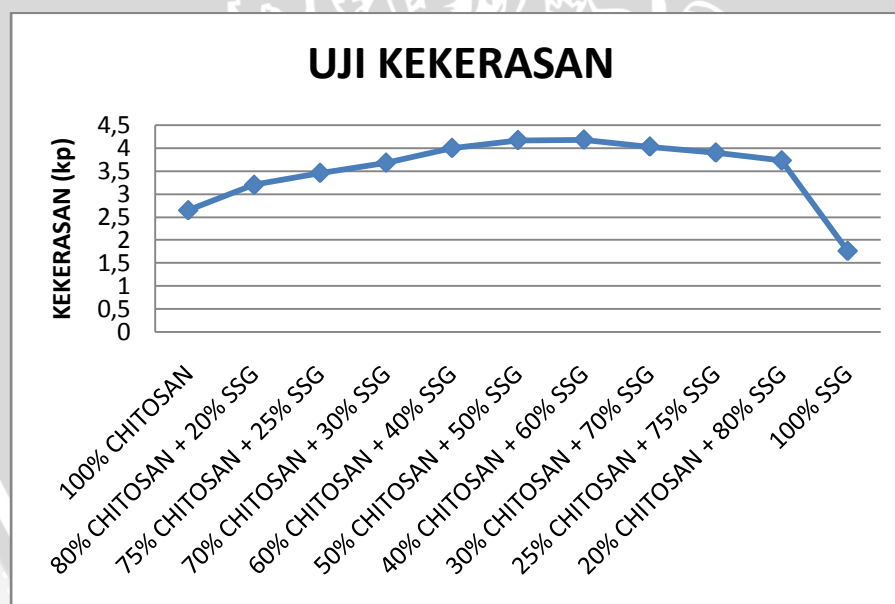
Setelah memperoleh hasil uji sifat fisik kekerasan, data tersebut dibuat dalam persamaan *simplex lattice design*. Persamaan untuk kekerasan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = 1,77 (A) + 2,65 (B) + 7,84 (A) (B)$$

(A) = Fraksi komponen *Sodium starch glycolate*

(B) = Fraksi komponen *Chitosan*

Dari persamaan tersebut dapat diketahui bahwa fraksi kadar *sodium starch glycolate* 100% memberikan nilai respon kekerasan sebesar 1,77 dan fraksi kadar *chitosan* 100% memberikan nilai respon kekerasan sebesar 2,65 (Gambar 5.1).



Gambar 5.1 Prediksi Profil Kekerasan FDT Ranitidin HCl

Dari grafik diatas 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.

5.1.2.5 Uji Kerapuhan

Uji kerapuhan bertujuan yaitu untuk mengetahui kerapuhan FDT Ranitidin HCl sehingga dapat diketahui kemampuan tablet dalam menahan guncangan tanpa hancur selama proses pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan oleh konsumen. Uji kerapuhan ini membutuhkan sebanyak 20 tablet FDT Ranitidin HCl pada masing-masing formula. Hasil uji kerapuhan ditunjukkan pada tabel 5.13. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula I, II, dan III memenuhi persyaratan kerapuhan sesuai monografi. % Friabilitas yang disyaratkan untuk FDT yaitu $<1\%$ (Allen *et al.*, 2011; USP 30, 2006). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya $<6\%$. Hasil kerapuhan yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,068 > 0,05$) menandakan hasilnya tidak terdapat perbedaan bermakna antara kekerasan formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I, II, dan III tidak terdapat perbedaan bermakna hasil kerapuhannya (Tabel 5.14). Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I, II, III memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT, akan tetapi ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna kerapuhannya. Meskipun demikian kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kerapuhan FDT Ranitidin HCl.

Tabel 5.13 Hasil Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	KERAPUHAN REPLIKASI (%)	KERAPUHAN RATA-RATA & SD	% KV
I	1	0,82	0,55 ± 0,003	0,0054%
	2	0,56		
	3	0,28		
II	1	0	0 ± 0,002	-
	2	0		
	3	0,31		
III	1	0,32	0,11 ± 0,002	0,018%
	2	0		
	3	0		

Tabel 5.14 Post Hoc Tukey Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 2	3	,1033
Formula 3	3	,1067
Formula 1	3	,5533
Sig.		,095

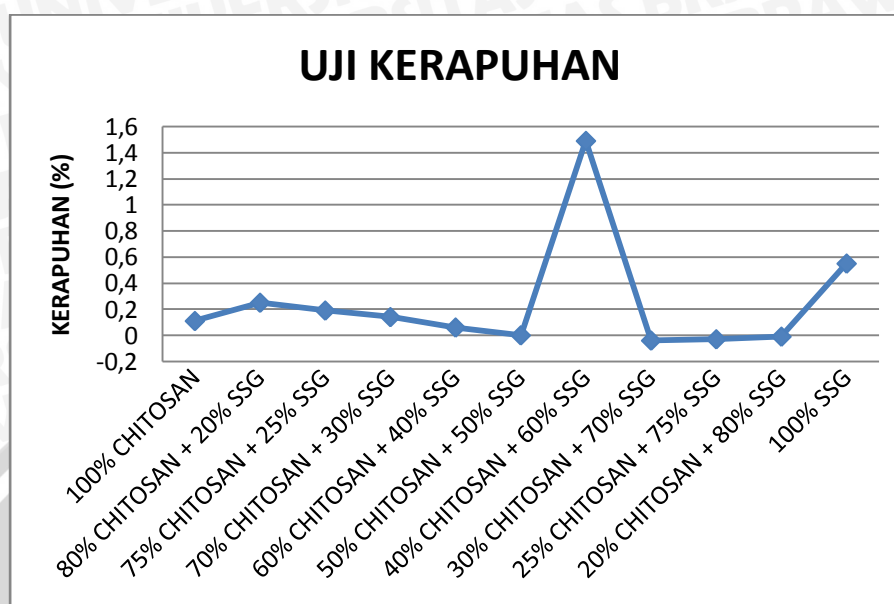
Setelah memperoleh hasil uji sifat fisik kerapuhan, data tersebut dibuat dalam persamaan *simplex lattice design*. Persamaan untuk kerapuhan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = 0,55 (A) + 0,11 (B) - 1,32 (A) (B)$$

(A) = Fraksi komponen *Sodium starch glycolate*

(B) = Fraksi komponen *Chitosan*

Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi kadar *sodium starch glycolate* 100% memberikan nilai respon kerapuhan 0,55 dan fraksi kadar *chitosan* 100% memberikan nilai respon kerapuhan 0,11 (Gambar 5.2).



Gambar 5.2 Prediksi Profil Kerapuhan FDT Ranitidin HCl

Dari grafik diatas 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.

5.1.2.6 Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur bertujuan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi. Hasil uji waktu hancur ditunjukkan pada tabel 5.15. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula I,

II, dan III tidak memenuhi persyaratan waktu hancur FDT sesuai monografi. Waktu hancur yang disyaratkan untuk FDT yaitu maksimal 3 menit (European Pharmacopoeia, 2005). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Hasil waktu hancur yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasil waktu hancurnya terdapat perbedaan bermakna pada formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I, II, dan III terdapat perbedaan bermakna hasil waktu hancurnya (Tabel 5.16). Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I, II dan III tidak 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.

Tabel 5.15 Hasil Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	WAKTU HANCUR REPLIKASI (menit)	WAKTU HANCUR RATA-RATA & SD	% KV
I	1	5,34	5,34 ± 0,01	0,0018%
	2	5,34		
	3	5,33		
II	1	7,22	7,22 ± 0,01	0,0013%
	2	7,21		
	3	7,22		
III	1	10,59	10,59 ± 0,01	0,00094%
	2	10,58		
	3	10,59		

Tabel 5.16 Post Hoc Tukey Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	3	5,3367	7,2167	10,5867
Formula 2	3			
Formula 3	3			
Sig.		1,000	1,000	1,000

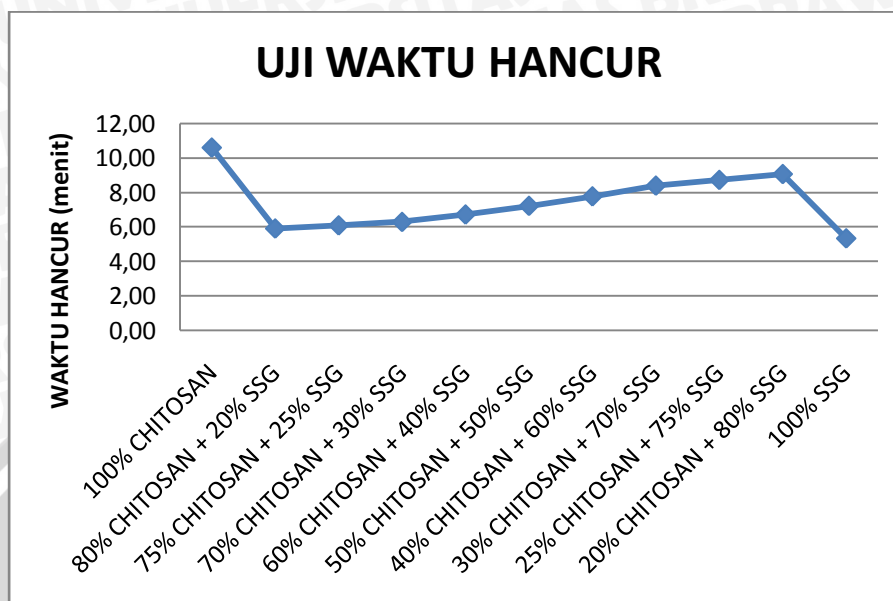
Setelah memperoleh hasil uji sifat fisik waktu hancur, data tersebut dibuat dalam persamaan *simplex lattice design*. Persamaan untuk waktu hancur menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = 5,34 (A) + 10,59 (B) - 2,98 (A) (B)$$

(A) = Fraksi komponen *Sodium starch glycolate*

(B) = Fraksi komponen *Chitosan*

Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi kadar *sodium starch glycolate* 100% memberikan nilai respon waktu hancur sebesar 5,34 dan fraksi kadar *chitosan* 100% memberikan nilai respon waktu hancur sebesar 10,59 (Gambar 5.3).



Gambar 5.3 Prediksi Profil Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl

Dari grafik diatas 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 terendah. 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*.

5.1.2.7 Uji Waktu Keterbasahan

Uji waktu keterbasahan bertujuan untuk mengetahui seberapa cepat air akan terserap ke dalam tablet, sehingga waktu keterbasahan merupakan

langkah penting untuk proses disintegrasi secara langsung. Hasil uji waktu keterbasahan ditunjukkan pada tabel 5.17. Bila suatu tablet memiliki waktu keterbasahan yang rendah maka tablet lebih sulit untuk terdisintegrasi (Mannur et al., 2009). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Hasil waktu keterbasahan yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasil waktu keterbasahannya terdapat perbedaan bermakna pada formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I, II, dan III terdapat perbedaan bermakna hasil waktu keterbasahannya (Tabel 5.18). Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I memenuhi persyaratan waktu keterbasahan untuk FDT, 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.

Tabel 5.17 Hasil Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	WAKTU KETERBASAHAN REPLIKASI (menit)	WAKTU KETERBASAHAN RATA-RATA & SD	% KV
I	1	1,2	1,20 ± 0,00	0%
	2	1,2		
	3	1,2		
II	1	4,26	4,26 ± 0,01	0,0023%
	2	4,26		
	3	4,25		
III	1	4,49	4,50 ± 0,01	0,0022%
	2	4,5		
	3	4,5		

Tabel 5.18 Post Hoc Tukey Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCI Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	3	1,2000		
Formula 2	3		4,2567	
Formula 3	3			4,4967
Sig.		1,000	1,000	1,000

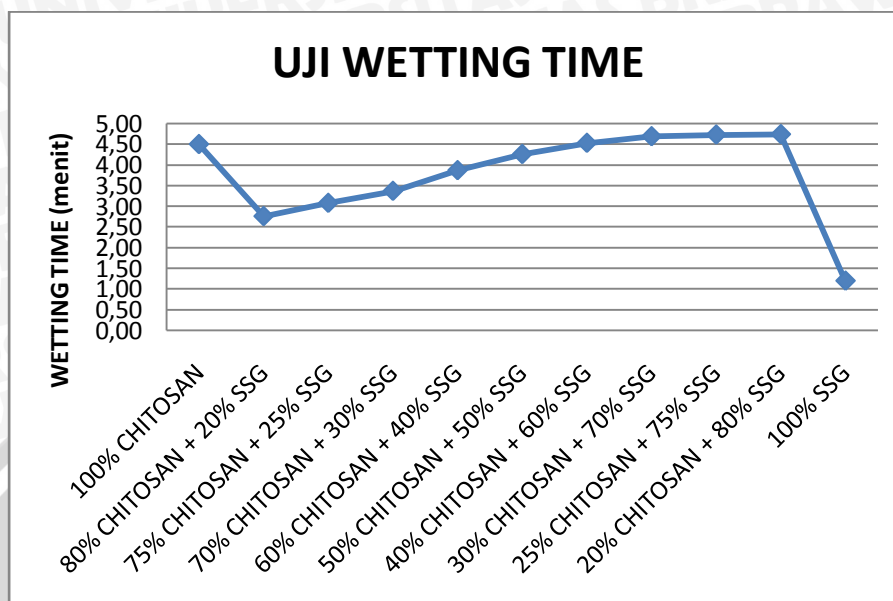
Setelah memperoleh hasil uji sifat fisik waktu keterbasahan, data tersebut dibuat dalam persamaan *simplex lattice design*. Persamaan untuk waktu keterbasahan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = 1,2 (A) + 4,5 (B) + 5,64 (A) (B)$$

(A) = Fraksi komponen *Sodium starch glycolate*

(B) = Fraksi komponen *Chitosan*

Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi kadar *sodium starch glycolate* 100% memberikan nilai respon waktu keterbasahan 1,2 dan fraksi kadar *chitosan* 100% memberikan nilai respon waktu keterbasahan 4,5 (Gambar 5.4).



Gambar 5.4 Prediksi Profil Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl

Dari grafik diatas 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 dikombinasi dengan *sodium starch glycolate*. Setelah itu nilai responnya menurun kembali. Kadar *chitosan* 0% merupakan nilai respon terendah. 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*.

5.1.2.8 Uji Disolusi

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui kadar pelarutan obat dari bentuk sediaan menjadi bentuk terlarut. Hasil uji disolusi ditunjukkan pada tabel

5.19. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula I, II, dan III memenuhi persyaratan disolusi FDT sesuai monografi. Persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan, yaitu dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Depkes RI, 1995). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Hasil disolusi yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,016 < 0,05$) menandakan hasil disolusi terdapat perbedaan bermakna pada formula I, II, dan III. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula I dengan III terdapat perbedaan bermakna hasil disolusinya, sedangkan formula I dengan II dan formula II dengan III tidak terdapat perbedaan bermakna hasil disolusinya (Tabel 5.20). Dari data hasil uji disolusi dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I, II dan III memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT, 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.

Tabel 5.19 Hasil Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

FORMULA	REPLIKASI	DISOLUSI REPLIKASI (%)	DISOLUSI RATA- RATA & SD	% KV
I	1	92,88	94,9 ± 2,07	0,02%
	2	98,88		
	3	94,92		
	4	94,44		
	5	93,84		
	6	94,44		
II	1	87,48	92,44 ± 13,49	0,14%
	2	119,76		
	3	87,6		
	4	83,76		
	5	88,8		
	6	87,24		
III	1	76,56	80 ± 4,53	0,06%
	2	81,36		
	3	83,16		
	4	73,08		
	5	85,56		
	6	80,28		

Tabel 5.20 Post Hoc Tukey Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	6	80,0000	
Formula 2	6	92,4400	92,4400
Formula 1	6		94,9000
Sig.		,050	,866

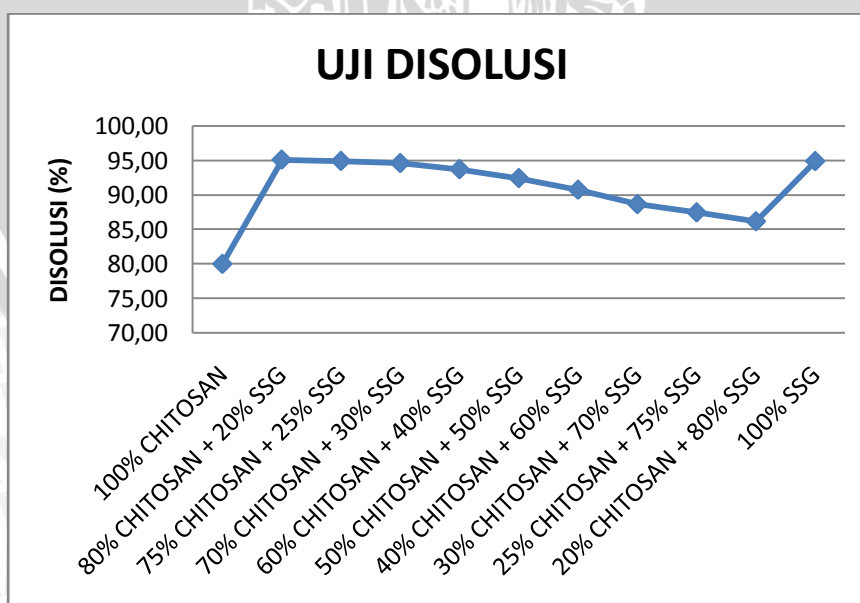
Setelah memperoleh hasil uji sifat fisik disolusi, data tersebut dibuat dalam persamaan *simplex lattice design*. Persamaan untuk disolusi menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = 94,9 (A) + 80 (B) + 19,96 (A) (B)$$

(C) = Fraksi komponen *Sodium starch glycolate*

(D) = Fraksi komponen *Chitosan*

Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi kadar sodium *starch glycolate* 100% memberikan nilai respon disolusi sebesar 94,9 dan fraksi kadar *chitosan* 100% memberikan nilai respon disolusi sebesar 80 (Gambar 5.5).



Gambar 5.5 Prediksi Profil Disolusi FDT Ranitidin HCl

Dari grafik diatas 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*.

5.2 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum dipilih dari formula yang mempunyai respon tertinggi dan untuk formula pembandingnya digunakan formula yang mendekati respon tertinggi. Berdasarkan perhitungan dari R_{Total} yang diperoleh, kombinasi *Chitosan* 50% : SSG 50% mempunyai respon tertinggi sehingga digunakan sebagai formula optimum. Sedangkan formula pembandingnya berdasarkan hasil R_{Total} yang diperoleh dipilih kombinasi *Chitosan* 40% : SSG 60% dan kombinasi *Chitosan* 20% : SSG 80% (Tabel 5.21).

Tabel 5.21 Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Nilai R_{Total}

CHN	SSG	$R_{Kekerasan}$	$R_{Kerapuhan}$	$R_{Wkt.Hancur}$	$R_{Wet.Time}$	$R_{Disolusi}$	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
25	75	0,07	-0,004	0,267	0,298	0,02	0,651
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.

5.3 Formula FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

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. Formula IV terdiri dari *Chitosan* 50% dan SSG 50%, formula V terdiri dari *Chitosan* 40% dan SSG 60%, serta formula VI terdiri dari *Chitosan* 20% dan SSG 80% (Tabel 5.22).

Tabel 5.22 Formula FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Bahan	F IV	F V	F VI
<i>Chitosan</i>	50%	40%	20%
<i>Sodium starch glycolate</i>	50%	60%	80%

5.3.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

IPC granul yang dilakukan diantaranya uji *moisture content* (MC), uji laju alir, sudut diam, uji kompresibilitas, dan homogenitas campuran.

a. *Moisture Content* (MC)

Uji *moisture content* dilakukan setelah melakukan tahap pengeringan menggunakan oven. Uji MC bertujuan untuk mengetahui kandungan lembab dalam granul FDT Ranitidin HCl. Sebanyak 5 gram granul yang telah dioven dimasukkan kedalam alat *moisture analyzer*. Kadar MC yang baik adalah 0,75-2% (Lieberman *et al.*, 1989). Hasil uji *moisture content* ditunjukkan pada tabel 5.23. Kadar MC pada formula IV, V, dan VI telah memenuhi persyaratan yang telah ditentukan.

Tabel 5.23 Hasil Uji *Moisture Content* FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	KADAR MC (%)
F IV	1,04
F V	1,46
F VI	1,38

b. Laju Alir

Uji laju alir bertujuan untuk mengetahui serbuk memiliki laju alir yang baik atau tidak yang dapat berpengaruh pada mudah atau tidaknya mengalir dalam mesin cetak tablet. Sebanyak 50 gram granul yang diuji laju alirnya pada masing-masing formula diperoleh hasil seperti yang ditunjukkan pada tabel 5.24. Uji laju alir yang baik bila hasilnya ≤ 10 g/detik (USP 30, 2006). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,013 < 0,05$) menandakan hasil laju alir ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV dengan V dan formula V dengan VI hasil laju alirnya tidak ada

perbedaan bermakna. Sedangkan antara formula IV dengan VI hasil laju alirnya menunjukkan berbeda bermakna (Tabel 5.25).

Tabel 5.24 Hasil Uji Laju Alir FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	LAJU ALIR (g/detik)	LAJU ALIR RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	6,44	6,58 ± 0,13	0,020%
	2	6,63		
	3	6,68		
V	1	7,14	7,14 ± 0,20	0,028%
	2	6,94		
	3	7,33		
VI	1	8,98	8,37 ± 0,84	0,10%
	2	7,41		
	3	8,73		

Tabel 5.25 Post Hoc Tukey Uji Laju Alir FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 4	3	6,5833	
Formula 5	3	7,1367	7,1367
Formula 6	3		8,3733
Sig.		,426	,055

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji laju alir untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil laju alir terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan formula V dengan VI, sedangkan ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan VI.

c. Sudut Diam

Setelah melakukan uji laju alir, dilanjutkan dengan uji sudut diam. Sebanyak 50 gram granul yang diuji sudut diamnya pada masing-masing formula diperoleh hasil seperti ditunjukkan pada tabel 5.26. Granul dikatakan mengalir bebas apabila sudut diamnya lebih kecil dari 50° (USP 30, 2006). Ketiga formula mempunyai sudut diam yang sangat baik yaitu antara $25^\circ - 30^\circ$ maka massa granul tersebut dapat mengalir bebas (*free flowing*). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,120 > 0,05$) menandakan hasil sudut diam tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V, dan VI tidak ada perbedaan bermakna hasil sudut diamnya (Tabel 5.27).

Tabel 5.26 Hasil Uji Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	SUDUT DIAM ($^\circ$)	SUDUT DIAM RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	26,98	$26,78 \pm 1,23$	0,046%
	2	25,46		
	3	27,90		
V	1	28,30	$27,29 \pm 1,25$	0,046%
	2	27,67		
	3	25,89		
VI	1	23,63	$24,57 \pm 1,74$	0,07%
	2	26,57		
	3	23,50		

Tabel 5.27 *Post Hoc Tukey* Uji Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	24,5667
Formula 4	3	26,7800
Formula 5	3	27,2867
Sig.		,126

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji sudut diam untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil sudut diam tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI.

d. Uji Kompresibilitas

Uji kompresibilitas bertujuan untuk mengetahui kemampuan granulat menata diri dalam mengisi ruang antar partikel dan dalam kondisi paling mampat tanpa terjadi perubahan bentuk partikelnya. Syarat kompresibilitas yang baik yaitu tidak lebih dari 20% (USP 30, 2006; Depkes RI, 1995). Hasil uji kompresibilitas yang diperoleh ditunjukkan pada tabel 5.28. Indeks kompresibilitas ketiga formula masuk dalam kriteria karena ketiganya mempunyai nilai kurang dari 20%. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,002 < 0,05$) menandakan hasil indeks kompresibilitas ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV dengan V dan VI adalah berbeda bermakna hasil indeks kompresibilitasnya. Sedangkan antara formula V dengan VI tidak ada perbedaan bermakna hasil indeks kompresibilitasnya (Tabel 5.29).

Tabel 5.28 Hasil Uji Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	INDEKS KOMPRESIBILITAS (%)	INDEKS KOMPRESIBILITAS RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	6	6,33 ± 0,58	0,09%
	2	6		
	3	7		
V	1	11	10,67 ± 0,58	0,05%
	2	11		
	3	10		
VI	1	8	8,67 ± 1,15	0,13%
	2	8		
	3	10		

Tabel 5.29 Post Hoc Tukey Uji Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 4	3	6,3333	
Formula 6	3		8,6667
Formula 5	3		10,6667
Sig.		1,000	,054

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji kompresibilitas untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil kompresibilitasnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

e. Homogenitas Campuran

Uji homogenitas campuran bertujuan untuk memastikan bahwa zat aktif terdistribusi merata di dalam campuran. Diambil 50 mg sampel granul pada bagian atas, tengah dan bawah campuran granul pada masing-masing formula.

Didapatkan hasil uji homogenitas campuran seperti ditunjukkan pada tabel 5.30. Campuran granul tersebut mengandung Ranitidin HCl setara dengan Ranitidin tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 1995). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,009 < 0,05$) menandakan hasil uji homogenitas campuran ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV dengan V dan VI adalah berbeda bermakna hasil uji homogenitas campurannya. Sedangkan antara formula V dengan VI tidak ada perbedaan bermakna hasil uji homogenitas campurannya (Tabel 5.31).

Tabel 5.30 Hasil Uji Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	HOMOGENITAS CAMPURAN (%)	HOMOGENITAS CAMPURAN RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	94,6	95,87 ± 1,25	0,013%
	2	95,9		
	3	97,1		
V	1	92,2	92,77 ± 0,51	0,0054%
	2	92,9		
	3	93,2		
VI	1	93,4	93,80 ± 0,36	0,0038%
	2	93,9		
	3	94,1		

Tabel 5.31 *Post Hoc Tukey* Uji Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	3	92,7667	95,8667
Formula 6	3	93,8000	
Formula 4	3		
Sig.		,329	1,000

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji homogenitas campuran untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil homogenitas campurannya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

5.3.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Formula pembanding 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*. Hasil uji yang diperoleh dapat diketahui bahwa persamaan SLD yang diperoleh valid. Valid ataupun tidaknya dilihat dari signifikansi perbedaan data hasil uji dengan nilai yang diperoleh dari persamaan SLD.

5.3.2.1 Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bentuk fisik sediaan FDT Ranitidin HCl yang meliputi bentuk, warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik. Uji organoleptik menggunakan 10 tablet yang di uji secara visual maupun menggunakan indra peraba.

Tabel 5.32 Hasil Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

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

5.3.2.2 Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk mengetahui bobot tablet yang seragam dan dapat dijadikan parameter produksi untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan. Hasil uji keseragaman bobot ditunjukkan pada tabel 5.33. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,012 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula V dengan VI hasil keseragaman bobotnya tidak ada perbedaan bermakna / tidak signifikan. Sedangkan antara formula IV dengan V dan IV dengan VI hasil keseragaman bobotnya ada perbedaan bermakna (Tabel 5.34).

Tabel 5.33 Hasil Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	BOBOT RATA-RATA REPLIKASI (mg)	BOBOT RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	150 ± 0	152,33 ± 8,51	0,056%
	2	158,5 ± 3,66		
	3	148,5 ± 12,26		
V	1	150 ± 0	150 ± 0	0%
	2	150 ± 0		
	3	150 ± 0		
VI	1	150 ± 0	150 ± 0	0%
	2	150 ± 0		
	3	150 ± 0		

Tabel 5.34 *Post Hoc Tukey Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl* Formula Terpilih

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	60	150,0000	
Formula 6	60	150,0000	
Formula 4	60		152,3333
Sig.		1,000	1,000

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu 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. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil keseragaman bobotnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

5.3.2.3 Uji Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji keseragaman ukuran bertujuan untuk mendapatkan ukuran pada sediaan tablet yang sesuai dengan persyaratan. Hasil diameter pada uji keseragaman ukuran ditunjukkan pada tabel 5.35. Untuk tebalnya hasilnya ditunjukkan pada tabel 5.37. Hasil diameter yang diperoleh dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / terdapat perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI. Untuk hasil tebal yang diperoleh tidak bisa dilakukan uji statistika *One Way ANOVA* karena hasilnya tiap formula keseluruhan konstan. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V, dan VI terdapat perbedaan bermakna hasil diameternya (Tabel 5.36).

Tabel 5.35 Hasil Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	DIAMETER RATA-RATA REPLIKASI (cm)	DIAMETER RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	9,01 ± 0,01	9,01 ± 0,01	0,0011%
	2	9,01 ± 0,01		
	3	9,01 ± 0,01		
V	1	9,04 ± 0,02	9,04 ± 0,01	0,0011%
	2	9,03 ± 0,01		
	3	9,03 ± 0,01		
VI	1	9,03 ± 0,02	9,02 ± 0,02	0,0022%
	2	9,02 ± 0,02		
	3	9,03 ± 0,02		

Tabel 5.36 Post Hoc Tukey Uji Diameter Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD				
Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 4	60	9,0110	9,0243	9,0350
Formula 6	60			
Formula 5	60			
Sig.		1,000	1,000	1,000

Tabel 5.37 Hasil Uji Tebal Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	TEBAL RATA-RATA REPLIKASI (cm)	TEBAL RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		
V	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		
VI	1	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0%
	2	3,00 ± 0,00		
	3	3,00 ± 0,00		

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu 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. % KV diameter dan tebal secara keseluruhan

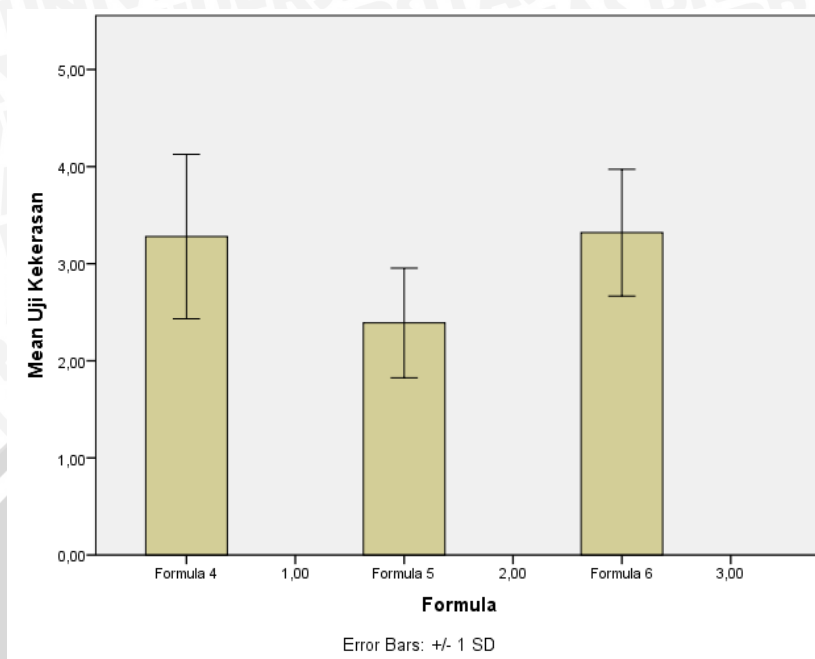
untuk ketiga formula hasilnya $<6\%$. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI.

5.3.2.4 Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji kekerasan bertujuan yaitu sebagai parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap guncangan mekanik dan untuk mengetahui kekerasan tablet secara keseluruhan sesuai dengan persyaratan. Uji kekerasan ini membutuhkan sebanyak 10 tablet FDT Ranitidin HCl pada masing-masing formula.

Tabel 5.38 Hasil Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	KEKERASAN RATA-RATA REPLIKASI (kp)	KEKERASAN RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	$3,38 \pm 0,53$	$3,28 \pm 0,85$	0,26%
	2	$3,02 \pm 0,83$		
	3	$3,44 \pm 1,10$		
V	1	$2,29 \pm 0,42$	$2,39 \pm 0,56$	0,23%
	2	$2,65 \pm 0,53$		
	3	$2,62 \pm 0,69$		
VI	1	$3,10 \pm 0,90$	$3,32 \pm 0,65$	0,20%
	2	$3,28 \pm 0,62$		
	3	$3,58 \pm 0,21$		



Gambar 5.6 Grafik Rata-rata Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji kekerasan ditunjukkan pada tabel 5.38. Hasil yang diperoleh menunjukkan hanya formula V yang memenuhi persyaratan kekerasan sesuai monografi. Kekerasan yang disyaratkan untuk FDT yaitu 1-3 kP (Izza *et al.*, 2009). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Dari grafik diatas menunjukkan bahwa kombinasi Chitosan 50% : SSG 50% (Formula IV) mempunyai rentang standar deviasi (SD) yang lebih lebar. Standar deviasi Formula IV nilainya hampir mendekati 1. Formula V mempunyai nilai standar deviasi paling kecil (Gambar 5.6). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasilnya signifikan / ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula V dengan IV dan VI hasil uji kekerasannya ada perbedaan bermakna / signifikan. Sedangkan antara formula IV dengan VI kekerasannya tidak ada perbedaan bermakna (Tabel 5.39). Dari data hasil uji kekerasan dan hasil *post hoc 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.

Tabel 5.39 Post Hoc Tukey Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

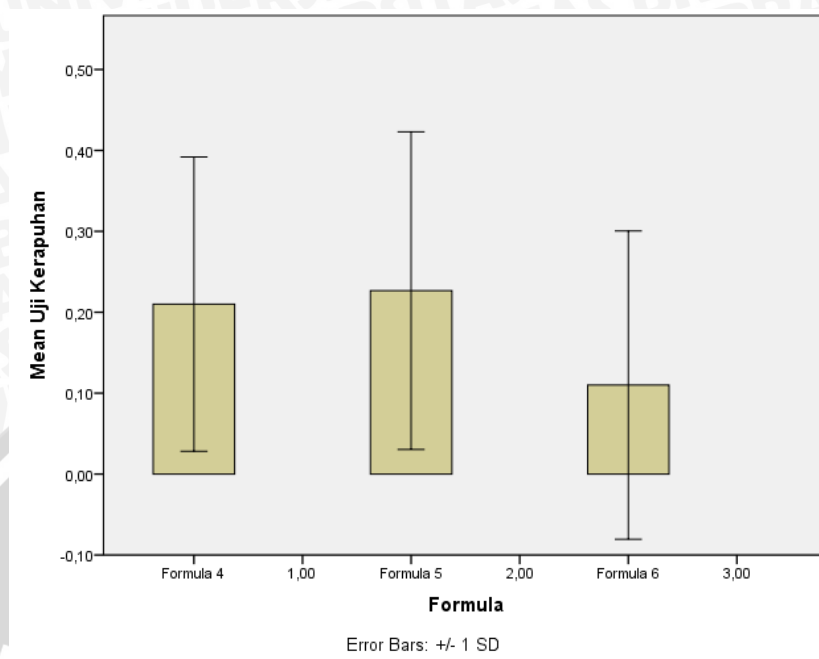
Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	30	2,3900	
Formula 4	30		3,2800
Formula 6	30		3,3200
Sig.		1,000	,973

5.3.2.5 Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji kerapuhan bertujuan yaitu untuk mengetahui kerapuhan FDT Ranitidin HCl sehingga dapat diketahui kemampuan tablet dalam menahan guncangan tanpa hancur selama proses pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan oleh konsumen. Uji kerapuhan ini membutuhkan sebanyak 20 tablet FDT Ranitidin HCl pada masing-masing formula.

Tabel 5.40 Hasil Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	KERAPUHAN REPLIKASI (%)	KERAPUHAN RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	0,32	0,21 ± 0,18	0,86%
	2	0		
	3	0,31		
V	1	0,34	0,23 ± 0,20	0,87%
	2	0		
	3	0,34		
VI	1	0,33	0,11 ± 0,19	1,73%
	2	0		
	3	0		



Gambar 5.7 Grafik Rata-rata Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji kerapuhan ditunjukkan pada tabel 5.40. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula IV, V, dan VI memenuhi persyaratan kerapuhan sesuai monografi. % Friabilitas yang disyaratkan untuk FDT yaitu $<1\%$ (Allen *et al.*, 2011; USP 30, 2006). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya $<6\%$. Dari grafik diatas menunjukkan bahwa formula V mempunyai rentang standar deviasi (SD) lebih lebar. Nilai SD paling kecil dimiliki oleh formula IV. Secara keseluruhan semua formula memiliki nilai SD kurang dari 1 (Gambar 5.7). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,730 > 0,05$) menandakan hasilnya tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V dan VI tidak ada perbedaan bermakna hasil uji kerapuhannya (Tabel 5.41). Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula VI, V, VI memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT, akan tetapi ketiga formula tidak terdapat perbedaan

bermakna kerapuhannya. Meskipun demikian kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kerapuhan FDT Ranitidin HCl.

Tabel 5.41 Post Hoc Tukey Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

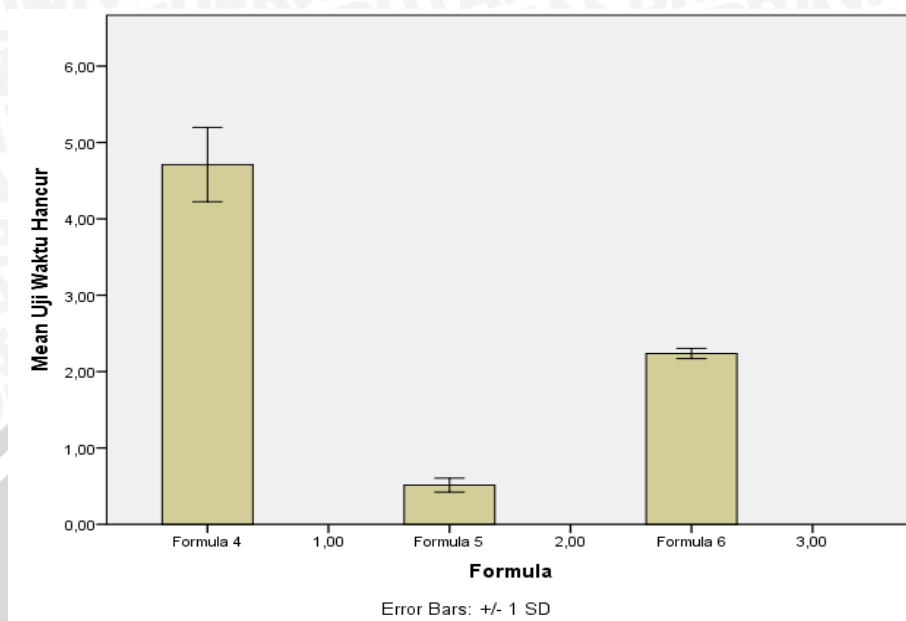
Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	,1100
Formula 4	3	,2100
Formula 5	3	,2267
Sig.		,743

5.3.2.6 Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji waktu hancur bertujuan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi.

Tabel 5.42 Hasil Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	WAKTU HANCUR (menit)	WAKTU HANCUR RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	5,27	4,71 ± 0,49	0,10%
	2	4,47		
	3	4,39		
V	1	0,58	0,51 ± 0,09	0,18%
	2	0,55		
	3	0,41		
VI	1	2,31	2,24 ± 0,07	0,03%
	2	2,22		
	3	2,18		



Gambar 5.8 Grafik Rata-rata Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji waktu hancur ditunjukkan pada tabel 5.42. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa hanya formula II dan III yang memenuhi persyaratan waktu hancur FDT sesuai monografi. Waktu hancur yang disyaratkan untuk FDT yaitu maksimal 3 menit (European Pharmacopoeia, 2005). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Dari grafik diatas menunjukkan bahwa nilai standar deviasi (SD) formula IV mempunyai rentang yang lebih lebar / mempunyai SD yang besar. Nilai SD paling kecil dimiliki oleh formula VI (Gambar 5.8). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,000 < 0,05$) menandakan hasilnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V dan VI adalah berbeda bermakna waktu hancurnya (Tabel 5.43). Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil *post hoc 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.

Tabel 5.43 Post Hoc Tukey Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

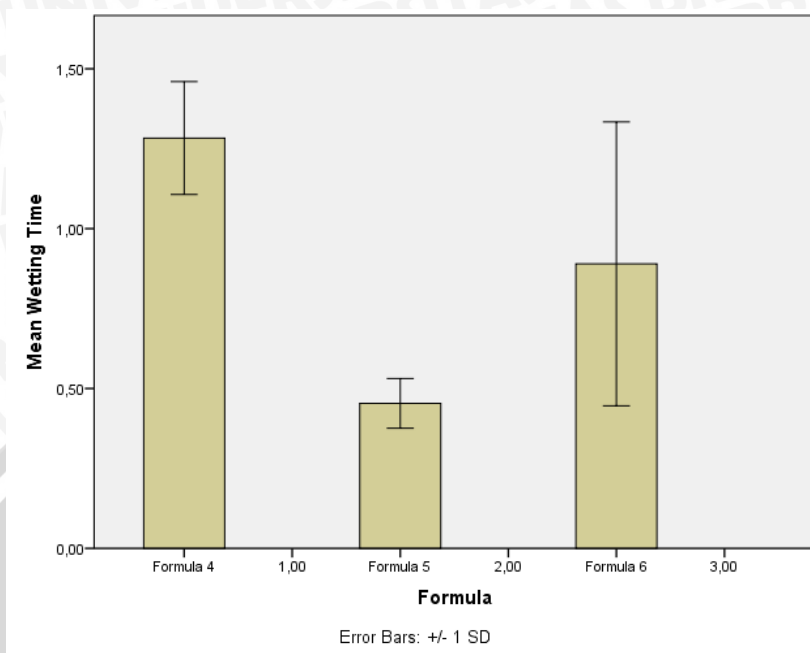
Tukey HSD				
Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 5	3	,5133		
Formula 6	3		2,2367	
Formula 4	3			4,7100
Sig.		1,000	1,000	1,000

5.3.2.7 Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji waktu keterbasahan bertujuan untuk mengetahui seberapa cepat air akan terserap ke dalam tablet, sehingga waktu keterbasahan merupakan langkah penting untuk proses disintegrasi secara langsung.

Tabel 5.44 Hasil Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	WAKTU KETERBASAHAN (menit)	WAKTU KETERBASAHAN RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	1,4	1,28 ± 0,18	0,14%
	2	1,37		
	3	1,08		
V	1	0,39	0,45 ± 0,08	0,18%
	2	0,43		
	3	0,54		
VI	1	0,38	0,89 ± 0,44	0,49%
	2	1,19		
	3	1,1		



Gambar 5.9 Grafik Rata-rata Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji waktu keterbasahan ditunjukkan pada tabel 5.45. Bila suatu tablet memiliki waktu keterbasahan yang rendah maka tablet lebih sulit untuk terdisintegrasi (Mannur *et al.*, 2009). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%. Dari grafik diatas menunjukkan bahwa nilai standar deviasi (SD) dengan rentang terbesar ada pada formula VI, dan nilai SD paling kecil ada pada formula V. Secara keseluruhan nilai SD tiap formula kurang dari 1 (Gambar 5.9). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,030 < 0,05$) menandakan hasilnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan bahwa antara formula V dan VI serta IV dengan VI hasil uji waktu keterbasahan tidak terdapat perbedaan bermakna. Akan tetapi antara formula IV dengan V ada perbedaan bermakna waktu keterbasahannya (Tabel 5.45). Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil *post hoc 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.

Tabel 5.45 Post Hoc Tukey Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin

HCl Formula Terpilih

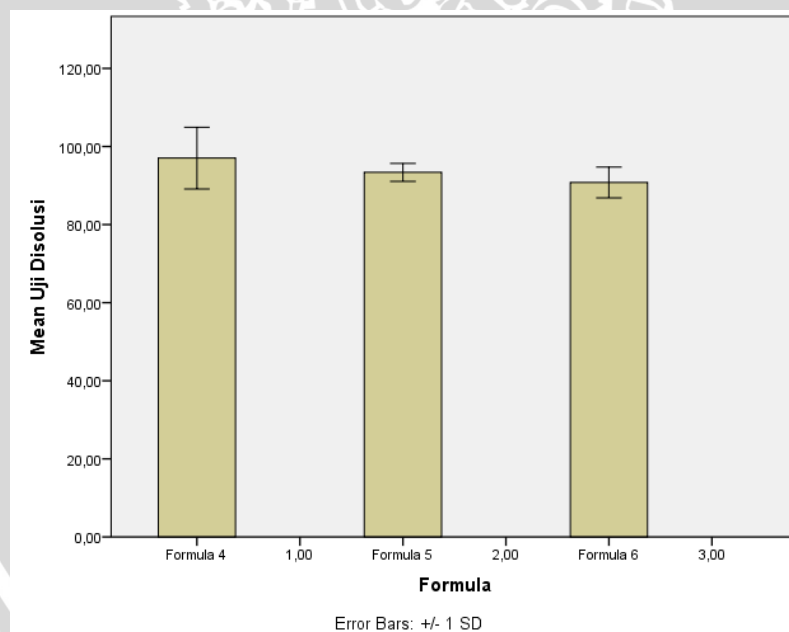
Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	3	,4533	
Formula 6	3	,8900	,8900
Formula 4	3		1,2833
Sig.		,215	,272

5.3.2.8 Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui kadar pelarutan obat dari bentuk sediaan menjadi bentuk terlarut. Hasil uji disolusi ditunjukkan pada tabel 5.46. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula IV, V, dan VI memenuhi persyaratan disolusi FDT sesuai monografi. Persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan, yaitu dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Depkes RI, 1995). % KV yang diperoleh pada ketiga formula hasilnya <6%.

Tabel 5.46 Hasil Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	DISOLUSI (%)	DISOLUSI RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	100,44	97,03 ± 7,90	0,08%
	2	91,32		
	3	89,88		
	4	98,34		
	5	91,56		
	6	110,64		
V	1	96,28	93,37 ± 2,29	0,02%
	2	92,76		
	3	95,76		
	4	93,36		
	5	91,56		
	6	90,48		
VI	1	89,52	90,78 ± 3,95	0,04%
	2	93,96		
	3	89,88		
	4	90,12		
	5	96,29		
	6	84,88		



Gambar 5.10 Grafik Rata-rata Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari grafik diatas menunjukkan bahwa nilai standar deviasi (SD) terbesar dimiliki oleh formula IV, dan nilai SD terkecil dimiliki oleh formula V. Secara keseluruhan tiap formula memiliki nilai SD lebih dari 1 (Gambar 5.10). Hasil uji

statistika *One Way ANOVA* ($0,153 > 0,05$) menandakan hasilnya tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V dan VI tidak ada perbedaan bermakna disolusinya (Tabel 5.47). Dari data hasil uji disolusi dan hasil *post hoc tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula IV, V dan VI memenuhi persyaratan disolusi 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.

Tabel 5.47 *Post Hoc Tukey* Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	6	90,7750
Formula 5	6	93,3667
Formula 4	6	97,0300
Sig.		,133

5.3.2.9 Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Penetapan kadar FDT Ranitidin HCl bertujuan untuk mengetahui kadar zat aktif Ranitidin HCl dalam sediaan FDT Ranitidin HCl. Hasil uji penetapan kadar ditunjukkan pada tabel 5.48. Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,596 > 0,05$) menandakan hasilnya tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Dari tabel *Post Hoc Tukey*, menunjukkan antara formula IV, V dan VI tidak ada perbedaan bermakna kadarnya (Tabel 5.49).

Tabel 5.48 Hasil Uji Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA	REPLIKASI	KADAR (%)	KADAR RATA-RATA & SD	% KV
IV	1	77,6	101,57 ± 23,10	0,23%
	2	123,7		
	3	103,4		
V	1	111,9	108,43 ± 8,73	0,08%
	2	114,9		
	3	98,5		
VI	1	104,1	95,4 ± 8,13	0,09%
	2	88,0		
	3	94,1		

Tabel 5.49 Post Hoc Tukey Uji Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tukey HSD		
Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	95,4000
Formula 4	3	101,5667
Formula 5	3	108,4333
Sig.		,568

Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji penetapan kadar untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan dalam monografi. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. 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.

5.4 Analisa Perbandingan Nilai Respon Teoritis Berdasarkan Persamaan

SLD Terhadap Nilai Respon Trial

Tabel 5.50 Perbandingan Nilai Respon Teoritis Terhadap Trial

	R _{Kekerasan}		R _{Kerapuhan}		R _{Wkt.Hancur}		R _{Wet.Time}		R _{Disolusi}		R _{total}
	SLD	Trial	SLD	Trial	SLD	Trial	SLD	Trial	SLD	Trial	Trial
CHN 50% : SSG 50%	0,09	0,0081	0,002	0,016	0,12	-0,114	0,64	-0,224	0,14	0,243	-0,0709
CHN 40% : SSG 60%	0,1	-0,083	0,1	0,018	0,177	-0,514	0,268	-0,35	0,10	0,161	-0,768
CHN 20% : SSG 80%	0,05	0,012	-0,003	0,0098	0,3	-0,350	0,3	-0,283	0	0,103	-0,5082

Tabel diatas menjelaskan perbandingan nilai respon antara hasil teoritis berdasarkan persamaan SLD dengan hasil trial. Masing-masing respon sifat fisik yang diperoleh, yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu keterbasahan, serta disolusi dibandingkan antara hasil respon SLD dengan trial. Hal ini bertujuan untuk mengetahui seberapa besar terjadi perubahan nilai respon diantara hasil SLD dan trial. Bila dibandingkan antara hasil teoritis dengan hasil trial, pada formula kombinasi *chitosan* 50% : SSG 50% didapatkan nilai R_{total} trial lebih kecil dibandingkan dengan hasil teoritis. Begitu juga dengan formula kombinasi *chitosan* 40% : SSG 60% didapatkan nilai R_{total} trial lebih kecil dibandingkan dengan hasil teoritis. Untuk formula kombinasi *chitosan* 20% : SSG 80% juga demikian. Nilai respon teoritis terhadap nilai respon trial tidak match, sehingga persamaan SLD belum bisa untuk memprediksikan hasil.

5.5 Analisa Pengaruh Kombinasi Kadar Superdisintegran Terhadap Sifat Fisik

5.5.1 Kekerasan

Tabel 5.51 Hasil Tukey Kekerasan Antar Formula

Tukey HSD					
Formula	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Formula 1	30	1,7700			
Formula 5	30		2,3900		
Formula 3	30		2,6500		
Formula 4	30			3,2800	
Formula 6	30			3,3200	
Formula 2	30				4,1700
Sig.		1,000	,658	1,000	1,000

Dari tabel diketahui bahwa kekerasan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna / signifikan ada pada formula I dengan II, formula I dengan III, formula I dengan IV, formula I dengan V, formula I dengan VI, formula II dengan III, formula II dengan IV, formula II dengan V, formula II dengan VI, formula III dengan IV, formula III dengan VI, formula IV dengan V, dan formula V dengan VI. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap kekerasan FDT Ranitidin HCl.

5.5.2 Kerapuhan

Tabel 5.52 Hasil Tukey Kerapuhan Antar Formula

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 2	3	,1033
Formula 3	3	,1067
Formula 6	3	,1100
Formula 4	3	,2100
Formula 5	3	,2267
Formula 1	3	,5533
Sig.		,143

Dari tabel diketahui bahwa kerapuhan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antar formula. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya tidak berpengaruh terhadap kerapuhan FDT Ranitidin HCl.

5.5.3 Waktu Hancur

Tabel 5.53 Hasil Tukey Waktu Hancur Antar Formula

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05					
		1	2	3	4	5	6
Formula 5	3	,5133					
Formula 6	3		2,2367				
Formula 4	3			4,7100			
Formula 1	3				5,3367		
Formula 2	3					7,2167	
Formula 3	3						10,5867
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Dari tabel diketahui bahwa waktu hancur pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar formula. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate*

pada berbagai kombinasi kadar hasilnya berpengaruh terhadap waktu hancur FDT Ranitidin HCl.

5.5.4 Waktu Keterbasahan

Tabel 5.54 Hasil Tukey Waktu Keterbasahan Antar Formula

Tukey HSD				
Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 5	3	,4533		
Formula 6	3	,8900	,8900	
Formula 1	3		1,2000	
Formula 4	3		1,2833	
Formula 2	3			4,2567
Formula 3	3			4,4967
Sig.		,145	,218	,678

Dari tabel diketahui bahwa waktu keterbasahan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna / signifikan ada pada formula I dengan II, formula I dengan III, formula I dengan V, formula formula II dengan IV, formula II dengan V, formula II dengan VI, formula III dengan IV, formula III dengan V, formula III dengan VI, dan formula IV dengan V. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl.

5.5.5 Disolusi

Tabel 5.55 Hasil Tukey Disolusi Antar Formula

Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	6	80,0000	
Formula 6	6	90,7750	90,7750
Formula 2	6		92,4400
Formula 5	6		93,3667
Formula 1	6		94,9000
Formula 4	6		97,0300
Sig.		,108	,631

Dari tabel diketahui bahwa disolusi pada formula I, II, III, IV, V, dan VI yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna / signifikan ada pada formula I dengan III, formula II dengan III, formula III dengan IV, serta formula III dengan V. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap disolusi FDT Ranitidin HCl.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembuatan FDT Ranitidin HCl

Penelitian ini menggunakan 3 formula FDT Ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi superdisintegrans *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*. Tiga formula FDT Ranitidin HCl dengan kombinasi superdisintegrans memiliki persentase superdisintegrans yang berbeda-beda (Tabel 5.1). Perbandingan konsentrasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada ketiga formula bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi tersebut terhadap sifat fisik FDT Ranitidin HCl serta untuk mengetahui perbandingan kadar *chitosan* dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki sifat fisik optimum. Bobot tablet tiap formula adalah 150 mg. Formula I, II, dan III digunakan untuk menentukan persamaan SLD. Dari persamaan SLD tersebut dicari respon teoritis yang optimum, kemudian ditentukan formula terpilih yaitu formula IV, V, dan VI. Formula IV, V, dan VI diperoleh dari persamaan SLD tersebut.

Pembuatan FDT Ranitidin HCl menggunakan cara granulasi basah. Alasan pemilihan granulasi basah karena karakteristik sifat alir dan kompresibilitas *chitosan* buruk (Picker-Freyer dan Brink, 2006), sehingga dengan dilakukannya granulasi basah supaya campuran serbuk dapat mengalir bebas dan merata dari *hopper* ke dalam cetakan, serta mengisinya dengan tepat dan merata. Cara ini perlu mengubah campuran serbuk menjadi granul yang bebas mengalir ke dalam cetakan yang disebut granulasi (Ansel, 1989). Pada tahap

awal pembuatan FDT di masing-masing formula dilakukan penimbangan bahan-bahan yaitu Ranitidin HCl, *chitosan*, *sodium starch glycolate*, manitol, *magnesium stearat*, talk, avicel, dan PVP sebanyak yang dibutuhkan. Selanjutnya semua bahan kecuali *magnesium stearat*, talk, dan PVP dimasukkan ke dalam mortir lalu dicampur sampai homogen. Kemudian membuat larutan PVP 2% yang berfungsi sebagai larutan pengikat. Umumnya kerja pengikat akan lebih efektif apabila pengikat dalam bentuk larutan (Ansel, 1989). Larutan pengikat ditambahkan ke dalam campuran serbuk untuk memfasilitasi adhesi partikel serbuk (Allen LV *et al.*, 2011). Dengan adanya pengikat dalam bentuk cair, maka bahan pengikat akan membasahi permukaan partikel yang selanjutnya terbentuk jembatan cair (*liquid bridges*) antar partikel. Sehingga partikel yang berikatan akan semakin banyak sehingga terjadi pembesaran granul (Jones *et al.*, 2008). Pembuatannya dengan cara serbuk PVP dilarutkan dalam aquades 7,1 ml, lalu diaduk sampai homogen. Setelah itu ditambahkan ke dalamnya pewarna hijau sebanyak 8 tetes. Selanjutnya dilarutkan sampai homogen. Pewarna hijau digunakan untuk menutupi warna asli dari Ranitidin HCl yang berwarna putih kekuningan, sehingga diharapkan pewarna hijau dapat meningkatkan estetika tablet. Larutan PVP 2% yang berwarna hijau tersebut dimasukkan ke dalam mortir yang berisi campuran serbuk. Penambahannya setetes demi setetes menggunakan pipet tetes sambil terus diaduk. Campuran serbuk tersebut terus diaduk sampai homogen dan sampai dapat dikepal (*Banana breaking test*).

Selanjutnya dilakukan pengayakan basah menggunakan ayakan nomer 8 untuk mendapatkan granul basah. Tujuan diayak dengan pengayak nomer 8 agar meningkatkan banyaknya tempat kontak dan meningkatkan luas permukaan agar mudah dikeringkan (Ansel, 1989). Perbedaan antara pengayakan basah

dan kering yaitu ada pada nomer *mesh* yang digunakan. Pengayakan basah menggunakan ayakan dengan nomer *mesh* lebih kecil yang mempunyai jumlah lubang lebih banyak dan makin kecil ukuran granul yang dihasilkan. Granul basah lalu ditimbang dan kemudian dikeringkan dalam oven suhu 50°C selama 6 jam. Proses pengeringan tersebut untuk menghilangkan pelarut yang digunakan pada pembuatan gumpalan-gumpalan dan untuk mengurangi kelembaban (Lieberman *et al.*, 1986). Proses pengeringan tersebut mengakibatkan terbentuknya jembatan padat antara partikel yang saling mengikat membentuk granul (Jones *et al.*, 2008). Setelah selesai di oven dilakukan pengayakan kering menggunakan ayakan nomer 18 agar granul dapat mengisi rongga cetakan tablet hingga merata (Ansel, 1989). Hasil ayakan merupakan granul kering dan selanjutnya ditimbang. Setelah itu dicampur dengan fase luar, yaitu *magnesium stearat* dan talk. Dicampur sampai homogen. Setelah tahap pencampuran selesai dilakukan maka dilanjutkan evaluasi IPC (*In Process Control*) granul seperti uji sifat alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan homogenitas campuran. Kegunaan dilakukan evaluasi IPC yaitu untuk mengetahui kualitas granul yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan atau tidak, proses ini mempengaruhi proses pencetakan tablet.

Kemudian tahap akhir pada pembuatan FDT yaitu dilakukan proses pencetakan tablet. Alat yang digunakan yaitu *rotary single punch*. Karena kurangnya kestabilan *punch* maka bobot dan ukuran tablet menjadi kurang seragam.

6.1.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Granul yang dievaluasi berdasarkan metode SLD hanya menggunakan 2 uji yaitu uji laju alir dan uji sudut diam. Laju alir dan sudut diam berfungsi untuk mengetahui kemampuan mengalir granul yang akan dicetak yang dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet.

Laju alir granul formula I, II, dan III berkisar antara 7,98-9,75 gram/detik. Laju alir yang dihasilkan dari ketiga formula secara keseluruhan memenuhi persyaratan yaitu ≤ 10 g/detik (USP 30, 2007). Granul dari ketiga formula dapat melalui corong tanpa ada halangan. Laju alir paling besar dimiliki oleh formula III sedangkan laju alir paling kecil dimiliki oleh formula I. Laju alir merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran granul yang baik dapat menjamin keseragaman bobot yang dihasilkan (Lieberman *et al.*, 1990). 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 (USP 30, 2007). Bentuk granul mengalir lebih baik dibanding dengan serbuk (Ansel, 1989). Hal ini disebabkan karena luas permukaan granul lebih kecil dibandingkan dengan serbuknya (Voigt, 1995). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,399 > 0,05$) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara hasil laju alir formula I, II, dan III. Uji *Tukey* juga menunjukkan hasil laju alir formula I, II, dan III tidak ada perbedaan bermakna.

Untuk uji sudut diam, ketiga formula mempunyai sudut diam yang sangat baik yaitu formula I $17,82^\circ$, formula II $18,63^\circ$ dan formula III $19,37^\circ$ yang secara keseluruhan sudut diamnya 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 (USP 30, 2007). Hasil uji statistika *One Way ANOVA* ($0,046 < 0,05$) menunjukkan ada perbedaan bermakna antara hasil uji sudut diam formula I, II, dan III. Uji *Tukey* menunjukkan hanya antara formula I dengan III yang hasil sudut diamnya berbeda bermakna.

6.1.2 IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Evaluasi sifat fisik yang dilakukan meliputi uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur, uji waktu keterbasahan, dan uji disolusi. Uji organoleptik FDT Ranitidin HCl dilakukan secara visual untuk mendeskripsikan bentuk, warna, dan penampilan fisik. Serta digunakan indra peraba untuk mendeskripsikan tekstur permukaan tablet. FDT Ranitidin HCl yang dihasilkan pada formula I, II, dan III mempunyai penampakan fisik yang seragam yaitu mempunyai bentuk yang bulat, permukaan atas tablet yang cembung dan permukaan bawah yang rata, berwarna putih kekuningan yang merupakan warna asli dari Ranitidin HCl. Tekstur permukaan FDT yang dihasilkan halus dan tidak cacat, serta penampilan fisiknya bebas dari bintik-bintik atau noda.

Uji keseragaman bobot FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet pada tiap-tiap formula, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet. 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% (Depkes RI, 1979). Keseragaman bobot ditentukan berdasar banyaknya penyimpangan bobot tablet rata-rata yang masih diperbolehkan menurut persyaratan yang ditentukan. Pada formula I rata-rata bobotnya sebesar 169,5 mg. Formula II rata-rata bobotnya 150 mg, begitu juga dengan formula III yaitu 150 mg. Formula I tidak tepat 150 mg dikarenakan ketidakstabilan *punch* yang digunakan. Akan tetapi dari ketiga formula tersebut telah memenuhi persyaratan penyimpangan bobot rata-rata yang telah ditentukan. Diambil kesimpulan 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. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara formula I, II, dan III. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula I dengan II dan formula I dengan III.

Uji keseragaman ukuran FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan cara mengukur diameter dan tebal 20 tablet pada masing-masing formula dengan menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran dipengaruhi oleh laju alir, homogenitas campuran, dan kestabilan *punch*. Keseragaman ukuran dipersyaratkan bahwa diameter FDT Ranitidin HCl tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Depkes RI, 1979). Ketiga formula telah memenuhi persyaratan yaitu pada diameter FDT formula I rata-ratanya 9,02 cm, formula II diameter rata-ratanya 9,03 cm, dan formula III diameter rata-ratanya 9,02 cm. Untuk tebal rata-ratanya keseluruhan 3 cm. Diameter untuk tiap formula hasilnya

3 kali dari tebal tablet (9 cm) dan kurang dari 1 1/3 tebal tablet (4cm). Diambil kesimpulan 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. % KV diameter dan tebal secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara diameter formula I, II, dan III. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara diameter formula II dengan I dan formula II dengan III.

Uji kekerasan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan yaitu sebagai parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap guncangan mekanik dan untuk mengetahui kekerasan tablet secara keseluruhan sesuai dengan persyaratan. Uji kekerasan dilakukan dengan menggunakan *hardness tester* dengan menguji sebanyak 10 tablet untuk tiap-tiap formula. Saat tablet pecah, pada alat akan terbaca beban atau gaya maksimum yang dapat diterima oleh tablet (Allen et al., 2011). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh penggunaan bahan pengikat, kompresibilitas bahan, dan tekanan kompresi mesin cetak tablet. Syarat kekerasan tablet konvensional adalah 4-10 kP namun pada FDT syarat kekerasannya 1-3 kP (Izza et al., 2009). Formula I rata-rata kekerasannya sebesar 1,77 kP, formula II sebesar 4,17 kP, dan formula III sebesar 2,65 kP. Dari ketiga formula, hanya formula I dan III yang memenuhi persyaratan kekerasan FDT. Kemungkinan penyebab formula II lebih keras adalah akibat granul yang dibasahi secara berlebihan sehingga menghasilkan granul yang keras untuk dibuat tablet yang bagus (Ansel, 1989). Hal tersebut dikarenakan larutan pengikat memfasilitasi adhesi partikel serbuk (Allen LV et al., 2011). Dengan adanya pengikat dalam bentuk cair, maka bahan pengikat akan

membasahi permukaan partikel yang selanjutnya terbentuk jembatan cair (*liquid bridges*) antar partikel. Sehingga ikatan antar partikel menjadi kuat (Jones *et al.*, 2008). Semakin keras suatu tablet yang dihasilkan maka akan menurunkan waktu disintegrasi tablet dan disolusinya (Lieberman *et al.*, 1989). Dari data hasil uji kekerasan dan hasil uji *tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I dan III memenuhi persyaratan kekerasan untuk FDT serta ketiga formula terdapat perbedaan bermakna kekerasannya. Sehingga kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kekerasan FDT Ranitidin HCl. Profil uji kekerasan diperoleh persamaan menurut pendekatan SLD yaitu $Y = 1,77 (A) + 2,65 (B) + 7,84 (A) (B)$. Persamaan SLD tersebut menunjukkan bahwa formula yang menggunakan *chitosan* menjadikan FDT yang dihasilkan menjadi cukup keras, hal ini dikarenakan selain sebagai disintegran *chitosan* juga dapat berfungsi sebagai pengikat. Dari persamaan tersebut diperoleh hasil prediksi profil kekerasan FDT Ranitidin HCl yang nilai responnya tertinggi yaitu kombinasi *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60%. Semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan, menunjukkan nilai respon kekerasan yang semakin tinggi sampai puncaknya pada kadar 60%.

Uji kerapuhan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kerapuhan dari FDT Ranitidin HCl sehingga dapat diketahui kemampuan tablet dalam menahan guncangan tanpa hancur selama proses pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan oleh konsumen (Lieberman, *et al.*, 1989). FDT Ranitidin HCl dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1% (Allen *et al.*, 2011; USP 30, 2007). Pada formula I sebesar 0,55%, formula II sebesar 0%, dan formula III sebesar 0,11%. Ketiga formula secara keseluruhan menghasilkan % friabilitas 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. Sehingga dengan granulasi akan dapat mengurangi kemungkinan tablet menjadi rapuh (Allen LV *et al.*, 2011). Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil uji *tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I, II, III memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT, akan tetapi ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna kerapuhannya. Meskipun demikian kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kerapuhan FDT Ranitidin HCl. Persamaan SLD yang diperoleh yaitu $Y = 0,55 (A) + 0,11 (B) - 1,32 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut diperoleh hasil prediksi profil kerapuhan FDT Ranitidin HCl yang nilai responnya tertinggi yaitu kombinasi *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60%. Semakin rendah kadar *chitosan* yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin rendah. Semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin rendah.

Uji waktu hancur untuk tablet FDT maksimal adalah 3 menit (European Pharmacopoeia, 2005). Waktu hancur dipengaruhi oleh jenis dan jumlah disintegran dan banyaknya pengikat yang digunakan dalam formulasi tablet. Tablet yang memiliki waktu hancur yang sesuai dengan persyaratan dapat memberikan efek terapi yang cepat. Pada formula I memiliki waktu hancur yaitu 5,34 menit, untuk formula II waktu hancurnya 7,22 menit, dan pada formula III waktu hancurnya 10,59 menit. Dari ketiga formula, tidak ada yang memenuhi persyaratan waktu hancur FDT. Hal ini dikarenakan pada formula I, II, dan III adonan lembapnya terlalu basah akibat terlalu banyak ditambahkan larutan

pengikat. Semakin besar kadar pengikat yang ditambahkan, semakin lama waktu hancur tablet. Selain itu pada formula III hasil waktu hancurnya sangat lama dibandingkan dengan formula lainnya, hal ini disebabkan oleh penambahan *chitosan* saat pencampuran tablet ditambahkan secara internal (intragranular). Seharusnya penambahan *chitosan* dilakukan secara internal-eksternal, karena penambahan secara internal-eksternal merupakan metode penambahan yang paling baik karena bahan penghancur dapat berperan secara maksimal (Sheth *et al.*, 1980). Penambahan secara ekstragranular bertujuan agar terjadi mekanisme penghancuran yang lebih cepat, sedangkan penambahan secara intragranular dapat menyebabkan dispersi partikel menjadi lebih halus. Kombinasi dari kedua cara penambahan tersebut akan menghasilkan lebih baik dan lebih lengkap disintegrasinya daripada metode penambahan disintegran yang biasa (Lieberman *et al.*, 1989). Hal tersebut perlu diperhatikan karena langkah penambahan *chitosan* selama persiapan tablet memiliki efek yang besar pada sifat fisik dan profil disolusi tablet (Rasool BKA *et al.*, 2012). 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, 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 SLD yang diperoleh yaitu $Y = 5,34 (A) + 10,59 (B) - 2,98 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut diperoleh hasil prediksi profil waktu hancur FDT Ranitidin HCl yang nilai responnya tertinggi yaitu kombinasi *chitosan* 20% : *sodium starch glycolate* 80%. Semakin rendah kadar *chitosan* yang digunakan yaitu pada kadar 80% dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon yang mengalami peningkatan

signifikan. Semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang meningkat.

Uji waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa cepat air akan terserap ke dalam tablet, sehingga waktu keterbasahan merupakan langkah penting untuk proses disintegrasi secara langsung. 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 (Mannur *et al.*, 2010). Formula I waktu keterbasahan sebesar 1,20 menit, formula II sebesar 4,26 menit, dan pada formula III sebesar 4,50 menit. Formula I memiliki waktu keterbasahan lebih cepat karena kadar SSG yang digunakan lebih banyak dibandingkan dengan formula II dan III. Partikel dalam SSG 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 (Bhowmik *et al.*, 2009). Sedangkan formula II dan III lebih lama waktu keterbasahannya karena seperti diketahui bahwa waktu keterbasahan erat kaitannya dengan waktu hancur. Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil uji *tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I memenuhi persyaratan waktu keterbasahan untuk FDT, 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 SLD yang diperoleh yaitu $Y = 1,2 (A) + 4,5 (B) + 5,64 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut

diperoleh hasil prediksi profil waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl yang nilai responnya tertinggi yaitu kombinasi *chitosan* 20% : *sodium starch glycolate* 80%.

Semakin rendah kadar *chitosan* yang digunakan yaitu pada kadar 80% dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon yang mengalami peningkatan signifikan. Semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang meningkat.

Uji disolusi FDT Ranitidin HCl dipengaruhi oleh hal-hal diantaranya yaitu adanya bahan penghancur, diameter, ketebalan, dan porositas tablet. Dari hasil penelitian, didapat ketiga formula telah memenuhi persyaratan uji disolusi yaitu dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari Q (80%). Pada formula I sebesar 94,90%, formula II sebesar 92,44%, dan formula III sebesar 80%. Keseluruhan formula telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Formula III memiliki kadar paling kecil disebabkan karena formula III memiliki kekerasan yang paling keras dibandingkan formula lain, sehingga dapat menurunkan kadar disolusinya (Lieberman et al., 1989). Dari data hasil uji disolusi dan hasil uji *tukey*, dapat disimpulkan bahwa formula I, II dan III memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT, 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 SLD yang diperoleh yaitu $Y = 94,9 (A) + 80 (B) + 19,96 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut diperoleh hasil prediksi profil disolusi FDT Ranitidin HCl yang nilai responnya tertinggi yaitu kombinasi *chitosan* 80% : *sodium starch glycolate* 20%. Semakin rendah kadar *chitosan* yang digunakan yaitu pada kadar 80% dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon

yang mengalami penurunan signifikan. Semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang menurun.

6.2 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum didapat dari respon total yang paling besar. Masing-masing respon total diberi bobot sama dengan satu. Penelitian ini menggunakan 5 respon dari sifat fisik FDT Ranitidin HCl yang merupakan 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; serta disolusi dengan bobot 0,2. Satuan dari masing-masing respon berbeda maka perlu distandarisasi penilaian responnya. Nilai R dihitung dengan mengalikan N dengan bobot yang telah ditentukan. Perhitungan R_{Total} merupakan penjumlahan dari nilai R dari masing-masing sifat fisik.

Formula optimum dipilih dari formula yang mempunyai respon tertinggi dan untuk formula pembandingnya digunakan formula yang mendekati respon tertinggi. Berdasarkan perhitungan dari R_{Total} yang diperoleh, kombinasi *Chitosan* 50% : SSG 50% mempunyai respon tertinggi sehingga digunakan sebagai formula optimum. Sedangkan formula pembandingnya berdasarkan hasil R_{Total} yang diperoleh dipilih kombinasi *Chitosan* 40% : SSG 60% dan kombinasi *Chitosan* 20% : SSG 80% (Tabel 5.12). Kombinasi *Chitosan* 50% : SSG 50% sebagai formula IV, *Chitosan* 40% : SSG 60% sebagai formula V, dan *Chitosan* 20% : SSG 80% sebagai formula VI.

6.3 FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

6.3.1 IPC Granul FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Evaluasi granul yang dilakukan diantaranya uji *moisture content* (MC), uji laju alir, sudut diam, uji kompresibilitas, dan homogenitas campuran. Uji *moisture content* merupakan salah satu faktor yang sangat penting dan dapat menentukan baik tidaknya granul tersebut untuk proses-proses selanjutnya dilihat dari indikator % MC yang diperoleh. 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 (Lieberman *et al.*, 1990). Kadar MC formula IV sebesar 1,04%, formula V kadar MC sebesar 1,46%, dan formula VI kadar MC sebesar 1,38%. Secara keseluruhan ketiga formula memenuhi persyaratan kadar MC yang ditetapkan yaitu antara 0,75-2%. Kadar MC dibawah kisaran kritis menyebabkan partikel cepat kehilangan kekompakan dan tablet menjadi tidak mengkilap. Namun, kadar MC diatas kisaran kritis menyebabkan granulasi menjadi lengket dan tablet mengeras (Lieberman *et al.*, 1989).

Laju alir granul formula IV sebesar 6,58 g/detik, formula V sebesar 7,14 g/detik, dan formula VI sebesar 8,37 g/detik. Laju alir yang dihasilkan dari ketiga formula secara keseluruhan memenuhi persyaratan yaitu ≤ 10 g/detik. Granul dari ketiga formula dapat melalui corong tanpa ada halangan. Laju alir paling besar dimiliki oleh formula VI sedangkan laju alir paling kecil dimiliki oleh formula IV. Laju alir merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran granul yang baik dapat menjamin keseragaman bobot yang dihasilkan (Lieberman *et al.*, 1990). 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 (USP 30, 2007). Bentuk granul mengalir lebih baik dibanding dengan serbuk (Ansel, 1989). Hal ini disebabkan karena luas permukaan granul lebih kecil dibandingkan dengan serbuknya (Voigt, 1995). Diambil kesimpulan dari hasil uji laju alir untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil laju alir terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan VI.

Uji sudut diam, ketiga formula mempunyai sudut diam yang sangat baik yaitu formula I $17,82^\circ$, formula II $18,63^\circ$ dan formula III $19,37^\circ$ yang secara keseluruhan sudut diamnya 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 (USP 30, 2007). Diambil kesimpulan hasil uji sudut diam untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil sudut diam tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI.

Indeks kompresibilitas hasilnya mempunyai rentang antara 6,33% - 10,67%. Indeks kompresibilitas dikatakan baik apabila nilainya tidak lebih dari

20% (Depkes RI, 1995). 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 (USP 30, 2007). Indeks kompresibilitas erat kaitannya dengan pada saat granul akan dikempa menjadi tablet. Diambil kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu hasil uji kompresibilitas untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil kompresibilitasnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

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 (Depkes RI, 1995). Pada ketiga formula seluruhnya memenuhi persyaratan tersebut. Rentang nilai rata-ratanya yaitu 92,77% - 95,87%. Faktor-faktor yang mempengaruhi homogenitas pencampuran yaitu bentuk partikel, ukuran partikel, kelembaban dan lama pencampuran. Bentuk partikel berpengaruh terhadap gerakan partikel pada waktu pencampuran, partikel-partikel yang ideal berbentuk bola karena lebih mudah bergerak, sedangkan partikel yang berbentuk jarum dan partikel yang tidak teratur lebih sukar bergerak dan membentuk agregat. Ukuran partikel yang besar akan cenderung memisah dari partikel yang kecil, partikel besar cenderung ke bawah

dan partikel yang kecil cenderung ke atas dalam bentuk fines. Pengaruh kelembaban yaitu kelembaban tinggi yang dominan adalah gaya kapiler, gaya ini mengakibatkan bahan cenderung menggumpal dan melekat pada dinding mixer, sedangkan pada kelembaban rendah gaya yang dominan adalah gaya elektrostatik. Gaya ini menyebabkan partikel-partikel menjadi bermuatan, cenderung membentuk agregat dan mengalami segregasi. Untuk lama pencampuran, keefektifan waktu yang digunakan untuk proses pencampuran akan mempengaruhi hasil pencampuran karena campuran yang sudah homogen bila proses pencampurannya dilanjutkan maka pada waktu tertentu tidak homogen lagi (Parrott, 1971). Diambil kesimpulan hasil uji homogenitas campuran untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil homogenitas campurannya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji *tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

6.3.2 Uji Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Uji organoleptik FDT Ranitidin HCl dilakukan secara visual untuk mendeskripsikan bentuk, warna, dan penampilan fisik. Serta digunakan indra peraba untuk mendeskripsikan tekstur permukaan tablet. 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% (Depkes RI, 1979). Pada formula IV rata-rata bobotnya sebesar 152,33 mg. Formula V rata-rata bobotnya 150 mg, begitu juga dengan formula III yaitu 150 mg. 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. Diambil kesimpulan 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. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. Secara statistika hasil keseragaman bobotnya ada perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. 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*. Keseragaman ukuran dipersyaratkan bahwa diameter FDT Ranitidin HCl tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Depkes RI, 1979). Ketiga formula telah memenuhi persyaratan yaitu pada diameter FDT formula IV rata-ratanya 9,01 cm, formula V diameter rata-ratanya 9,04 cm, dan formula VI diameter rata-ratanya 9,02 cm. Untuk tebal rata-ratanya keseluruhan 3 cm. Diameter untuk tiap formula hasilnya 3 kali dari tebal tablet (9 cm) dan kurang dari 1 1/3 tebal tablet (4cm). Diambil kesimpulan 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 $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet. % KV diameter dan tebal secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya $<6\%$. Secara statistika hasilnya ada perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI. 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. Syarat kekerasan tablet konvensional adalah 4-10 kP namun pada FDT syarat kekerasannya 1-3 kP (Izza *et al.*, 2009). Dari ketiga formula, hanya formula V yang memenuhi persyaratan kekerasan FDT, yaitu diperoleh kekerasan 2,39 kP. Sedangkan pada formula IV kekerasannya sebesar 3,28 kP dan pada formula VI kekerasannya sebesar 3,32 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 (Ansel, 1989). Semakin keras suatu tablet yang dihasilkan maka akan menurunkan waktu disintegrasi tablet dan disolusinya (Lieberman *et al.*, 1989). 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.

Uji kerapuhan dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1% (Allen *et al.*, 2011; USP 30, 2007). Pada formula IV % friabilitas sebesar 0,21%, formula V sebesar 0,23%, dan formula VI sebesar 0,11%. Ketiga formula secara

keseluruhan menghasilkan % friabilitas 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. Sehingga dengan granulasi akan dapat mengurangi kemungkinan tablet menjadi rapuh (Allen LV *et al.*, 2011). 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 kerapuhannya. 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. Tablet yang memiliki waktu hancur yang sesuai dengan persyaratan dapat memberikan efek terapi yang cepat. Pada formula IV waktu hancurnya 4,71 menit, untuk formula V waktu hancurnya hanya 51 detik, dan pada formula VI waktu hancurnya 2,24 menit. 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 konsentrasinya lebih tinggi. *Sodium starch glycolate* dapat meningkatkan waktu hancur lebih cepat dibandingkan *chitosan*. Bila *chitosan* dan *sodium starch glycolate* dikombinasikan, keduanya memiliki aksi *swelling* pada formula sehingga menjadi efisien karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan kerja dari disintegran, sehingga waktu hancurnya menjadi lebih cepat (Mohire NC, *et al.*, 2009). Seharusnya penambahan *chitosan* dan SSG dilakukan secara internal-eksternal, karena penambahan secara internal-

eksternal merupakan metode penambahan yang paling baik karena bahan penghancur dapat berperan secara maksimal (Sheth *et al.*, 1980). *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 (Lieberman *et al.*, 1989). Hal tersebut perlu diperhatikan karena langkah penambahan *chitosan* selama persiapan tablet memiliki efek yang besar pada sifat fisik dan profil disolusi tablet (Rasool BKA *et al.*, 2012). 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.

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 (Mannur *et al.*, 2010). Formula IV waktu keterbasahan sebesar 1,28 menit, formula V sebesar 45 detik, dan pada formula VI sebesar 1,29 menit. 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*) (Ritthidej GC, *et al.*, 1994).

Sedangkan 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 (Bhowmik *et al.*, 2009). 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 telah memenuhi persyaratan uji disolusi yaitu dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari Q (80%). Pada formula IV sebesar 97,03%, formula V sebesar 93,37%, dan formula VI sebesar 90,78%. 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. Ranitidin HCl memiliki serapan maksimum pada panjang gelombang 314 nm. Berdasarkan persyaratan penetapan kadar

Ranitidin HCl, 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 (Depkes RI, 1995). Pada formula IV didapat kadar sebesar 101,57%, formula V kadarnya 108,43%, dan formula VI kadarnya sebesar 95,4%. Pada ketiga formula seluruhnya memenuhi persyaratan tersebut. Diambil kesimpulan hasil uji penetapan kadar untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan dalam monografi. % KV secara keseluruhan untuk ketiga formula hasilnya <6%. 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.

6.4 Analisa Perbandingan Nilai Respon Teoritis Berdasarkan Persamaan SLD Terhadap Nilai Respon Trial

Tujuan dibandingkannya nilai respon teoritis berdasarkan persamaan SLD terhadap nilai respon trial yaitu untuk mengetahui seberapa besar terjadi perubahan nilai respon diantara hasil SLD dan trial. Pada formula kombinasi *chitosan* 50% : SSG 50% didapatkan hasil trial pada semua sifat fisik lebih besar dibandingkan dengan hasil teoritis. Bila dibandingkan antara hasil teoritis dengan hasil trial, pada formula kombinasi *chitosan* 50% : SSG 50% didapatkan nilai R_{total} trial lebih kecil dibandingkan dengan hasil teoritis. Begitu juga dengan formula kombinasi *chitosan* 40% : SSG 60% didapatkan nilai R_{total} trial lebih kecil dibandingkan dengan hasil teoritis. Untuk formula kombinasi *chitosan* 20% : SSG 80% juga demikian. 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, optimum disini maksudnya karena ketiga formula hasil sifat fisiknya banyak yang memenuhi persyaratan. Kalaupun ada yang tidak memenuhi, hasilnya hampir mendekati persyaratan yang ditentukan. Kombinasi superdisintegran antara *chitosan* dan SSG dengan ketiga perbandingan kadar tersebut telah bekerja secara sinergis sehingga menghasilkan sifat fisik yang optimum. Kombinasi *chitosan* 50% : SSG 50% mempunyai hasil R_{total} trial yang paling besar. Dalam tabel 5.50 menunjukkan bahwa R_{total} trial formula IV hasilnya paling besar diantara formula trial yang lain. Akan tetapi bila dianalisa 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 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.

6.5 Analisa Pengaruh Kombinasi Kadar Superdisintegran Terhadap Sifat Fisik

Kekerasan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada formula I dengan II, formula I dengan III, formula I dengan IV, formula I dengan V, formula I dengan VI, formula II dengan III, formula II dengan IV, formula II dengan V, formula II dengan VI, formula III dengan IV, formula III dengan VI, formula IV dengan V, dan formula V dengan VI. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap kekerasan FDT Ranitidin HCl. Serta menurut persyaratan untuk kekerasan FDT, perbandingan kadar *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60% dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki kekerasan yang optimum. Kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada kadar tersebut menghasilkan FDT yang tidak terlalu keras dan tidak terlalu rapuh.

Kerapuhan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antar formula. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya tidak berpengaruh terhadap kerapuhan FDT Ranitidin HCl. Meskipun demikian kombinasi superdisintegran pada seluruh formula hasil kerapuhannya memenuhi persyaratan. Perbandingan kadar *chitosan* 20% : *sodium starch glycolate* 80% dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki kerapuhan yang optimum.

Waktu hancur pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar formula. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi

kadar hasilnya berpengaruh terhadap waktu hancur FDT Ranitidin HCl. Serta perbandingan kadar *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60% dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki waktu hancur yang optimum. Aksi mengembang pada kedua superdisintegran bekerja secara efektif dalam melawan kerja zat pengikat dalam tablet.

Waktu keterbasahan pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada formula I dengan II, formula I dengan III, formula I dengan V, formula formula II dengan IV, formula II dengan V, formula II dengan VI, formula III dengan IV, formula III dengan V, formula III dengan VI, dan formula IV dengan V. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl. Serta perbandingan kadar *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60% dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki waktu keterbasahan yang optimum.

Disolusi pada formula I, II, III, IV, V, dan VI menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada formula I dengan III, formula II dengan III, formula III dengan IV, serta formula III dengan V. Hal ini menunjukkan kombinasi superdisintegran *chitosan* dan *sodium starch glycolate* pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap disolusi FDT Ranitidin HCl. Serta perbandingan kadar *chitosan* : *sodium starch glycolate* pada seluruh formula dapat menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki disolusi yang optimum karena semuanya telah memenuhi persyaratan disolusi.

6.6 Implikasi Terhadap Bidang Farmasi

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam bidang farmasi, berupa penemuan formula optimum FDT Ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi *chitosan* dan *sodium starch glycolate* dalam perbandingan kadar yang optimal. Selain itu juga para peneliti di bidang farmasi dapat mengembangkan lagi kombinasi superdisintegran FDT Ranitidin HCl sehingga dapat menghasilkan formula FDT yang optimum. Dengan begitu potensi Ranitidin HCl sebagai sediaan FDT bisa mengungguli sediaan tablet konvensional yang sudah ada di pasaran.

6.7 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini terkendala pada alat *rotary single punch* yang digunakan untuk mencetak tablet memiliki *punch* yang tidak stabil sehingga dihasilkan keseragaman bobot dan keseragaman ukuran yang kurang seragam. Perlu dilakukan kalibrasi ulang pada mesin pencetak tablet, sehingga diharapkan gerakan naik turun *punch* dalam pengempaan tetap stabil.

BAB 7

PENUTUP

7.1 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%. Sedangkan formula optimum FDT Ranitidin HCl berdasarkan *trial* setelah SLD adalah formula dengan kombinasi *chitosan* 40% : *sodium starch glycolate* 60%.

7.2 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

- Allen LV dan Luner PE. 2009. Magnesium Stearate. In: Rowe RC *et al* (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London, p.404-406.
- Allen LV, Popovich NG, dan Ansel HC. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- American Pharmacists Association. 2008. *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-comp's Drug Reference Handbooks, America.
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Universitas Indonesia Press, Jakarta, p.261-268.
- Armstrong NA. 2009. Mannitol. In: Rowe RC *et al* (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London.
- Bhowmik D, Krishnakanth CB, Pankaj, dan Chandira RM. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2009; 1(1): 163-177.
- Bolton S. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, 4th Ed., *Revised and Expanded*, Marcel Dekker, Inc, New York.
- Brosky ME. The Role of Saliva in Oral Health: Strategies for Prevention and Management of Xerostomia. *J Support Oncol*, 2007; 5(5): 215-225.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- DeVault KR dan Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2005; 100: 190-200.
- Deveswaran R, Bharath S, Basavaraj BV, Abraham S, Furtado S, dan Madhavan V. Concepts and Techniques of Pharmaceutical Powder Mixing Process: A Current Update. *Research J. Pharm. And Tech*, 2009; 2(2): 245-249.
- European Pharmacopoeia. 2005. *European Pharmacopoeia*, 5th Ed., Secretariat of The European Pharmacopoeia for the Quality of Medicine, Europe.
- Fugit RV dan Berardi RR. 2009. Upper Gastrointestinal Disorders. In: Kimble K *et al* (Eds), *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 9th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, p.26p22.

Fu Yourong, Yang S, Jeong SH, Kimura S, dan Park K. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2004; 21(6): 433-475.

Garg A dan Gupta MM. Mouth Dissolving Tablets: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2013; 3(2): 207-214.

Gohel MC, Parikh RK, Brahmbhatt BK, dan Shah AR. Preparation and Assessment of Novel Coprocessed Superdisintegrant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 2007; 8(1): 1-7.

Guy A. 2009. Cellulose, Microcrystalline. In: Rowe RC et al (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London, p.129-132.

Izza A, Khawla A, Li, Vincent H, Look, Jee L, Parr, Graham D, dan Schineller. 2009. Fast Dissolving Tablet. In: Bhupendra dan Nayan. A Review on Recent Patents on Fast Dissolving Drug Delivery System. *Int.J. Pharm.Tech.Research*. 1(3): 790-798.

Jones D. 2008. *FASTtrack Pharmaceuticals-Dosage Form and Design*. Pharmaceutical Press, Chicago.

Jones DS. 2009. Chitosan. In: Rowe RC et al (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London, p.159-161.

Jung Hye. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Asia: A systematic Review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2011; 17(1): 14-27.

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.

Kibbe AH. 2009. Povidone. In: Rowe RC et al (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London, p.581-585.

Kortejarvi H, Yliperttula M, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, dan Barends DM. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005; 94(8).

Lieberman HA, Lachman L, dan Schwartz. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1*. Marcel Decker Inc, New York.

- Lieberman HA, Lachman L, dan Schwartz. 1990. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3*. Marcel Decker Inc, New York.
- 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.
- Matjik AA dan Sumertajaya M. 2000. Perancangan Percobaan, IPB Press, Jakarta.
- Mohanachandran PS, Sindhumol PG, dan Kiran TS. Superdisintegrants: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2011; 6(1).
- 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.
- Nagar M dan Yadav AV. Cinnarizine Orodispersible Tablets: Achitosan Based Fast Mouth Dissolving Technology. *International Journal of PharmTech Research*, 2009; 1(4): 1079-1091.
- National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). 2013. *Gastroesophageal Reflux (GER) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Adults*. Department of Health and Human Services, US.
- Parrott EL. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics 3rd Edition*. Burgess Publishing Company, Mineapolis, p.67-77.
- Patil C dan Das S. Effect of Various Superdisintegrants on The Drug Release Profile and Disintegration Time of Lamotrigine Orally Disintegrating Tablets. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011; 5(1): 76-82.
- Picker-Freyer KM dan Brink D. Evaluation of Powder and Tableting Properties of Chitosan. *AAPS PharmSciTech*, 2006; 7(3): 1-10.
- Purutyán H dan Carson JW. Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems. *CSC Publishing, Powder and Bulk Engineering*, 2006.
- 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.
- Rasool BKA, Fahmy SA, dan Galeel OWA. Impact of Chitosan as a Disintegrant on The Bioavailability of furosemide Tablets: In Vitro Evaluation and In Vivo Simulation of Novel Formulations. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; 25(4): 815.

- 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.
- 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.
- 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.
- Sheth BB, Bandelin FJ, Shangraw RF. 1980. Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets Volume 1, Marcel Dekker, New York, p.67.
- Simadibrata M. 2009. *Gastroesophageal Reflux Disease in Indonesia*. Volume 10 Nomor 3.
- Tatro DS. 2003. *A to Z Drug Facts*. Facts and Comparisons, San Fransisco.
- The United State Pharmacopeial Convention. 2007. *The United States Pharmacopeia (USP) 30th Edition*, United States.
- Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta, p.116-189.
- Williams DB dan Schade RR. 2008. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Dipiro, JT et al (Eds), *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 7th Edition*, Mc Graw Hill Medical, New York, p.555-566.
- Young PM. 2009. Sodium Starch Glycolate. In: Rowe RC et al (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Monograph*, 6th Ed., RPS Publishing, London, p.663-665.

Lampiran 1. IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD
Lampiran 1a. Laju Alir

FORMULA	REPLIKASI	LAJU ALIR (g/detik)	LAJU ALIR RATA-RATA & SD	% KV
I	1	6,35	7,98 ± 1,41	0,18%
	2	8,70		
	3	8,89		
II	1	6,31	8,03 ± 1,73	0,22%
	2	9,76		
	3	8,03		
III	1	9,22	9,75 ± 1,87	0,19%
	2	8,20		
	3	11,83		

Lampiran 1b. Sudut Diam

FORMULA	REPLIKASI	SUDUT DIAM (°)	SUDUT DIAM RATA-RATA & SD	% KV
I	1	17,01	17,82 ± 0,70	0,039%
	2	18,23		
	3	18,23		
II	1	18,23	18,63 ± 0,70	0,038%
	2	19,44		
	3	18,23		
III	1	19,44	19,37 ± 0,12	0,0061%
	2	19,23		
	3	19,44		

Lampiran 2. IPC & EPC Sifat Fisik Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Lampiran 2a. Uji Keseragaman Bobot

FORMULA I (mg)			FORMULA II (mg)			FORMULA III (mg)		
150	170	170	150	150	150	150	150	150
150	170	170	150	150	150	150	150	150
150	170	170	150	150	150	150	150	150
150	170	170	150	150	150	150	150	150
150	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
160	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
170	170	180	150	150	150	150	150	150
X	169,5		X	150		X	150	
SD	8,76		SD	0		SD	0	
% KV	0,052%		% KV	0%		% KV	0%	

Lampiran 2b. Diameter Uji Keseragaman Ukuran

FORMULA I (mm)			FORMULA II (mm)			FORMULA III (mm)		
9,01	9,03	9,02	9,02	9,02	9,03	9,03	9,05	9,00
9,02	9,03	9,01	9,04	9,05	9,05	9,03	9,04	9,01
9,02	9,02	9,03	9,04	9,03	9,04	9,03	9,02	9,00
9,02	9,00	9,01	9,04	9,03	9,04	9,03	9,00	9,00
9,02	9,03	9,02	9,04	9,03	9,04	9,03	9,00	9,00
9,01	9,02	9,04	9,04	9,05	9,04	9,04	9,00	9,00
9,00	9,02	9,03	9,02	9,05	9,03	9,04	9,04	9,03
9,03	9,01	9,02	9,02	9,04	9,04	9,03	9,00	9,00
9,02	9,02	9,02	9,05	9,03	9,04	9,03	9,00	9,00
9,02	9,03	9,02	9,03	9,05	9,03	9,03	9,01	9,01
9,00	9,01	9,01	9,03	9,02	9,02	9,00	9,03	9,04
9,03	9,02	9,02	9,03	9,04	9,04	9,01	9,04	9,04
9,03	9,03	9,02	9,04	9,03	9,04	9,00	9,04	9,02
9,02	9,01	9,02	9,04	9,03	9,03	9,00	9,03	9,03
9,02	9,02	9,02	9,04	9,03	9,03	9,00	9,03	9,00
9,02	9,03	9,01	9,03	9,03	9,04	9,00	9,03	9,00
9,01	9,02	9,01	9,02	9,03	9,02	9,03	9,03	9,00
9,03	9,02	9,02	9,04	9,03	9,02	9,01	9,03	9,04
9,02	9,02	9,02	9,03	9,03	9,03	9,01	9,03	9,00
9,02	9,02	9,01	9,03	9,03	9,03	9,00	9,03	9,00
X	9,02		X	9,03		X	9,02	
SD	0,01		SD	0,01		SD	0,02	
% KV	0,0011%		% KV	0,0011%		% KV	0,0022%	

Lampiran 2d. Uji Kekerasan

FORMULA I (kP)			FORMULA II (kP)			FORMULA III (kP)		
1,3	1,6	2,7	4,5	4,5	3,8	2,2	3,4	3,6
1,5	1,6	1,9	4	4,1	4,4	1,3	1,4	1,0
1,8	2,1	1,5	4,4	4,2	4,3	4,1	1,6	2,6
1,9	1,1	1,5	4,3	4,4	4,1	4,3	2,0	1,5
1,9	1,5	1,8	3,8	4,3	4,6	3,4	3,0	2,2
2	1,8	1,6	4,3	4,4	4,1	2,4	3,3	4,0
1,6	1,7	1,8	3,9	4,0	3,1	1,5	1,1	2,6
2	1,8	1,6	4,4	4,0	4,2	3,3	3,5	3,3
2,4	1,4	1,7	4,4	4,4	4	3,3	3,5	3,2
2,5	1,6	1,9	4,1	3,9	4,2	1,2	2,0	3,7
X	1,77		X	4,17		X	2,65	
SD	0,34		SD	0,30		SD	1,00	
% KV	0,19%		% KV	0,072%		% KV	0,38%	

Lampiran 3. Penentuan dan Perhitungan Profil Persamaan Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Pendekatan *Simplex Lattice Design* (SLD)

Secara teoritis persamaan berdasarkan pendekatan SLD yaitu:

$$Y = a (A) + b (B) + ab (A) (B)$$

Keterangan : A = Komponen bahan A (*Sodium starch glycolate*)

B = Komponen bahan B (*Chitosan*)

a = Koefisien bahan A

b = Koefisien bahan B

Y = Respon

Lampiran 3a. Kekerasan

100% SSG (A) : 1,77 kP

a : 1,77

100% *Chitosan* (B) : 2,65 kP

b : 2,65

50% SSG + 50% *Chitosan* (B) : 4,17 kP

ab : 7,84

Persamaan SLD yang diperoleh:

$$Y = 1,77 (A) + 2,65 (B) + 7,84 (A) (B)$$

Presentase Bahan	Respon Kekerasan (kP)
80% <i>Chitosan</i> + 20% <i>Sodium starch glycolate</i>	3,20
75% <i>Chitosan</i> + 25% <i>Sodium starch glycolate</i>	3,46
70% <i>Chitosan</i> + 30% <i>Sodium starch glycolate</i>	3,68
60% <i>Chitosan</i> + 40% <i>Sodium starch glycolate</i>	4,00
50% <i>Chitosan</i> + 50% <i>Sodium starch glycolate</i>	4,17
40% <i>Chitosan</i> + 60% <i>Sodium starch glycolate</i>	4,18
30% <i>Chitosan</i> + 70% <i>Sodium starch glycolate</i>	4,03
25% <i>Chitosan</i> + 75% <i>Sodium starch glycolate</i>	3,90
20% <i>Chitosan</i> + 80% <i>Sodium starch glycolate</i>	3,73

Lampiran 3b. Kerapuhan

100% SSG (A)	: 0,55%
a	: 0,55
100% Chitosan (B)	: 0,11%
b	: 0,11
50% SSG + 50% Chitosan (B)	: 0%
ab	: -1,32

Persamaan SLD yang diperoleh:

$$Y = 0,55 (A) + 0,11 (B) - 1,32 (A) (B)$$

Presentase Bahan	Respon Kerapuhan (%)
80% Chitosan + 20% Sodium starch glycolate	0,25
75% Chitosan + 25% Sodium starch glycolate	0,19
70% Chitosan + 30% Sodium starch glycolate	0,14
60% Chitosan + 40% Sodium starch glycolate	0,06
50% Chitosan + 50% Sodium starch glycolate	0
40% Chitosan + 60% Sodium starch glycolate	1,49
30% Chitosan + 70% Sodium starch glycolate	-0,04
25% Chitosan + 75% Sodium starch glycolate	-0,03
20% Chitosan + 80% Sodium starch glycolate	-0,01

Lampiran 3c. Waktu Hancur

100% SSG (A)	: 5,34
a	: 5,34
100% Chitosan (B)	: 10,59
b	: 10,59
50% SSG + 50% Chitosan (B)	: 7,22
ab	: -2,98

Persamaan SLD yang diperoleh:

$$Y = 5,34 (A) + 10,59 (B) - 2,98 (A) (B)$$

Presentase Bahan	Respon Waktu Hancur (menit)
80% Chitosan + 20% Sodium starch glycolate	5,91
75% Chitosan + 25% Sodium starch glycolate	6,09
70% Chitosan + 30% Sodium starch glycolate	6,29
60% Chitosan + 40% Sodium starch glycolate	6,72
50% Chitosan + 50% Sodium starch glycolate	7,22
40% Chitosan + 60% Sodium starch glycolate	7,77
30% Chitosan + 70% Sodium starch glycolate	8,39
25% Chitosan + 75% Sodium starch glycolate	8,72
20% Chitosan + 80% Sodium starch glycolate	9,06

Lampiran 3d. Waktu Keterbasahan

100% SSG (A) : 1,2

a : 1,2

100% Chitosan (B) : 4,50

b : 4,50

50% SSG + 50% Chitosan (B) : 4,26

ab : 5,64

Persamaan SLD yang diperoleh:

$$Y = 1,2 (A) + 4,5 (B) + 5,64 (A) (B)$$

Presentase Bahan	Respon Waktu Hancur (menit)
80% Chitosan + 20% Sodium starch glycolate	2,76
75% Chitosan + 25% Sodium starch glycolate	3,08
70% Chitosan + 30% Sodium starch glycolate	3,37
60% Chitosan + 40% Sodium starch glycolate	3,87
50% Chitosan + 50% Sodium starch glycolate	4,26
40% Chitosan + 60% Sodium starch glycolate	4,53
30% Chitosan + 70% Sodium starch glycolate	4,69
25% Chitosan + 75% Sodium starch glycolate	4,73
20% Chitosan + 80% Sodium starch glycolate	4,74

Lampiran 3e. Disolusi

100% SSG (A) : 94,9%

a : 94,9

100% Chitosan (B) : 80%

b : 80

50% SSG + 50% Chitosan (B) : 92,44

ab : 19,96

Persamaan SLD yang diperoleh:

$$Y = 94,9 (A) + 80 (B) + 19,96 (A)(B)$$

Presentase Bahan	Respon Waktu Hancur (menit)
80% Chitosan + 20% Sodium starch glycolate	95,11
75% Chitosan + 25% Sodium starch glycolate	94,92
70% Chitosan + 30% Sodium starch glycolate	94,62
60% Chitosan + 40% Sodium starch glycolate	93,73
50% Chitosan + 50% Sodium starch glycolate	92,44
40% Chitosan + 60% Sodium starch glycolate	90,75
30% Chitosan + 70% Sodium starch glycolate	88,66
25% Chitosan + 75% Sodium starch glycolate	87,47
20% Chitosan + 80% Sodium starch glycolate	86,17

Lampiran 4. Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Nilai R_{Total}

CHN	SSG	$R_{Kekerasan}$	$R_{Kerapuhan}$	$R_{Wkt.Hancur}$	$R_{Wet.Time}$	$R_{Disolusi}$	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
25	75	0,07	-0,004	0,267	0,298	0,02	0,651
20	80	0,05	-0,003	0,3	0,3	0	0,647

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

Keterangan :

1. Kekerasan	: $X_{max} = 4,18$	$X_{min} = 3,20$
2. Kerapuhan	: $X_{max} = 1,49$	$X_{min} = -0,04$
3. Waktu Hancur	: $X_{max} = 9,06$	$X_{min} = 5,91$
4. Waktu Keterbasahan	: $X_{max} = 4,74$	$X_{min} = 2,76$
5. Disolusi	: $X_{max} = 95,11$	$X_{min} = 86,17$
4. x	: Respon dari masing-masing sifat	

R_{Total} didapat dari persamaan :

$$\begin{aligned}
 R_{Total} &= R_{Kekerasan} + R_{Kerapuhan} + R_{Waktu Hancur} + R_{Waktu Keterbasahan} + R_{Disolusi} \\
 &= (0,1 \times N \text{ Kekerasan}) + (0,1 \times N \text{ Kerapuhan}) + (0,3 \times N \text{ Waktu Hancur}) + \\
 &\quad (0,3 \times N \text{ Waktu Keterbasahan}) + (0,2 \times N \text{ Disolusi})
 \end{aligned}$$

Lampiran 5. IPC & EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih
Lampiran 5a. Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA IV (mg)			FORMULA V (mg)			FORMULA VI (mg)		
150	150	160	150	150	150	150	150	150
150	150	160	150	150	150	150	150	150
150	150	160	150	150	150	150	150	150
150	160	160	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	140	150	150	150	150	150	150
150	160	170	150	150	150	150	150	150
150	160	170	150	150	150	150	150	150
150	160	170	150	150	150	150	150	150
X	152,33		X	150		X	150	
SD	8,51		SD	0		SD	0	
% KV	0,056%		% KV	0%		% KV	0%	

Lampiran 5b. Diameter Uji Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA IV (mm)			FORMULA V (mm)			FORMULA VI (mm)		
9,00	9,01	9,00	9,04	9,03	9,06	9,05	9,00	9,05
9,02	9,00	9,01	9,05	9,00	9,04	9,00	9,05	9,00
9,01	9,01	9,00	9,04	9,06	9,05	9,03	9,00	9,00
9,02	9,02	9,00	9,06	9,06	9,05	9,05	9,00	9,03
9,02	9,01	9,00	9,06	9,05	9,02	9,00	9,00	9,03
9,02	9,01	9,03	9,06	9,04	9,04	9,05	9,06	9,04
9,00	9,01	9,02	9,03	9,02	9,05	9,00	9,05	9,00
9,02	9,01	9,03	9,06	9,04	9,04	9,04	9,05	9,06
9,00	9,01	9,04	9,03	9,04	9,05	9,03	9,00	9,03
9,01	9,01	9,03	9,05	9,04	9,04	9,03	9,03	9,05
9,00	9,00	9,01	9,00	9,03	9,00	9,03	9,00	9,03
9,01	9,00	9,01	9,03	9,02	9,03	9,03	9,00	9,03
9,01	9,00	9,00	9,04	9,02	9,02	9,03	9,00	9,03
9,02	9,01	9,02	9,02	9,03	9,02	9,03	9,03	9,03
9,01	9,00	9,01	9,04	9,03	9,02	9,03	9,01	9,03
9,01	9,00	9,01	9,04	9,03	9,03	9,01	9,01	9,01
9,01	9,02	9,01	9,04	9,03	9,03	9,01	9,01	9,01
9,01	9,01	9,01	9,04	9,04	9,03	9,01	9,01	9,04
9,01	9,02	9,01	9,03	9,02	9,02	9,03	9,03	9,04
9,01	9,02	9,01	9,03	9,02	9,02	9,03	9,03	9,03
X	9,01		X	9,04		X	9,02	
SD	0,01		SD	0,01		SD	0,02	
% KV	0,0011%		% KV	0,0011%		% KV	0,0022%	

Lampiran 5d. Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

FORMULA I (kP)			FORMULA II (kP)			FORMULA III (kP)		
3,5	3,6	1,4	1,9	2,6	1,7	4	3,5	3,9
3,9	1,1	4,1	1,7	1,9	3,6	1,8	3,7	3,8
2,8	3,6	2,5	2,9	2,1	3,4	4,2	3,4	3,4
3,1	3,7	4,6	2,2	1,8	2,6	3,2	2,8	3,6
3,5	3,6	4,5	2,4	1,8	2,1	3,5	3,5	3,5
3,4	2,8	4,2	2,3	2,2	3,5	4,2	2,8	3,5
2,8	3,6	4,5	2,5	2,2	2,6	2,1	3,4	3,8
2,9	2,2	3,2	2	2,1	1,8	2	4	3,6
3,4	3	2,4	2	3,6	2,7	2,9	1,9	3,2
4,5	3	3	3	2,3	2,2	3,1	3,8	3,5
X	3,28		X	2,39		X	3,32	
SD	0,85		SD	0,56		SD	0,65	
% KV	0,26%		% KV	0,23%		% KV	0,19%	

Lampiran 6. ANOVA Laju Alir FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Laju Alir	Formula 1	,361	3	.	,806	3	,128
	Formula 2	,175	3	.	1,000	3	,997
	Formula 3	,278	3	.	,940	3	,527

Test of Homogeneity of Variances

Laju Alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,122	2	6	,887

ANOVA

Laju Alir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6,083	2	3,041	1,076	,399
Within Groups	16,964	6	2,827		
Total	23,047	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Laju Alir

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,05333	1,37293	,999	-4,2659	4,1592
	Formula 3	-1,77000	1,37293	,451	-5,9825	2,4425
Formula 2	Formula 1	,05333	1,37293	,999	-4,1592	4,2659
	Formula 3	-1,71667	1,37293	,470	-5,9292	2,4959
Formula 3	Formula 1	1,77000	1,37293	,451	-2,4425	5,9825
	Formula 2	1,71667	1,37293	,470	-2,4959	5,9292

Laju Alir

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 1	3	7,9800
Formula 2	3	8,0333
Formula 3	3	9,7500
Sig.		,451

Lampiran 7. ANOVA Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode

SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Sudut Diam	Formula 1	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 2	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 3	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Sudut Diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,393	2	6	,046

ANOVA

Sudut Diam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,591	2	1,795	5,393	,046
Within Groups	1,998	6	,333		
Total	5,589	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Sudut Diam

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,81000	,47114	,274	-2,2556	,6356
	Formula 3	-1,54667	,47114	,038	-2,9922	-,1011
Formula 2	Formula 1	,81000	,47114	,274	-,6356	2,2556
	Formula 3	-,73667	,47114	,330	-2,1822	,7089
Formula 3	Formula 1	1,54667	,47114	,038	,1011	2,9922
	Formula 2	,73667	,47114	,330	-,7089	2,1822

Sudut Diam

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 1	3	17,8233	
Formula 2	3	18,6333	18,6333
Formula 3	3		19,3700
Sig.		,274	,330

Lampiran 8. ANOVA Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality^{b,c}

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman Bobot	Formula 1	,290	60	,000	,832	60	,000

Test of Homogeneity of Variances Keseragaman Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
58,481	2	177	,000

ANOVA

Keseragaman Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	15210,000	2	7605,000	300,130	,000
Within Groups	4485,000	177	25,339		
Total	19695,000	179			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Keseragaman Bobot
Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	19,50000	,91904	,000	17,3278	21,6722
	Formula 3	19,50000	,91904	,000	17,3278	21,6722
Formula 2	Formula 1	-19,50000	,91904	,000	-21,6722	-17,3278
	Formula 3	,00000	,91904	1,000	-2,1722	2,1722
Formula 3	Formula 1	-19,50000	,91904	,000	-21,6722	-17,3278
	Formula 2	,00000	,91904	1,000	-2,1722	2,1722

Keseragaman Bobot

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 2	60	150,0000	169,5000
Formula 3	60	150,0000	
Formula 1	60		
Sig.		1,000	1,000

Lampiran 9. ANOVA Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Formula 1	,282	60	,000	,867	60	,000
Keseragaman	Formula 2	,238	60	,000	,874	60	,000
Ukuran	Formula 3	,251	60	,000	,814	60	,000

Test of Homogeneity of Variances

Diameter Keseragaman Ukuran

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
57,981	2	177	,000

ANOVA

Diameter Keseragaman Ukuran

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,009	2	,005	33,633	,000
Within Groups	,024	177	,000		
Total	,034	179			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Diameter Keseragaman Ukuran

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,01450	,00214	,000	-,0196	-,0094
	Formula 3	,00133	,00214	,808	-,0037	,0064
Formula 2	Formula 1	,01450*	,00214	,000	,0094	,0196
	Formula 3	,01583*	,00214	,000	,0108	,0209
Formula 3	Formula 1	-,00133	,00214	,808	-,0064	,0037
	Formula 2	-,01583*	,00214	,000	-,0209	-,0108

Diameter Keseragaman Ukuran

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	60	9,0180	9,0338
Formula 1	60	9,0193	
Formula 2	60		
Sig.		,808	

Lampiran 10. ANOVA Kekerasan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

161

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Kekerasan SLD	Formula 1	,151	30	,078	,933	30	,058
	Formula 2	,136	30	,162	,871	30	,002
	Formula 3	,175	30	,019	,930	30	,050

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kekerasan SLD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
42,022	2	87	,000

ANOVA

Uji Kekerasan SLD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	88,448	2	44,224	110,177	,000
Within Groups	34,921	87	,401		
Total	123,369	89			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Kekerasan SLD

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-2,40000*	,16358	,000	-2,7901	-2,0099
	Formula 3	-,88000*	,16358	,000	-1,2701	-,4899
Formula 2	Formula 1	2,40000*	,16358	,000	2,0099	2,7901
	Formula 3	1,52000*	,16358	,000	1,1299	1,9101
Formula 3	Formula 1	,88000*	,16358	,000	,4899	1,2701
	Formula 2	-1,52000*	,16358	,000	-1,9101	-1,1299

Uji Kekerasan SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	30	1,7700		
Formula 3	30		2,6500	
Formula 2	30			4,1700
Sig.		1,000	1,000	1,000

Lampiran 11. ANOVA Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kerapuhan SLD	Formula 1	,178	3	.	1,000	3	,959
	Formula 2	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 3	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan SLD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,177	2	6	,842

ANOVA

Kerapuhan SLD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,402	2	,201	4,335	,068
Within Groups	,278	6	,046		
Total	,680	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kerapuhan SLD

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	,45000	,17582	,095	-,0895	,9895
	Formula 3	,44667	,17582	,097	-,0928	,9861
Formula 2	Formula 1	-,45000	,17582	,095	-,9895	,0895
	Formula 3	-,00333	,17582	1,000	-,5428	,5361
Formula 3	Formula 1	-,44667	,17582	,097	-,9861	,0928
	Formula 2	,00333	,17582	1,000	-,5361	,5428

Kerapuhan SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 2	3	,1033
Formula 3	3	,1067
Formula 1	3	,5533
Sig.		,095

Lampiran 12. ANOVA Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Waktu	Formula 1	,385	3	.	,750	3	,000
Hancur	Formula 2	,385	3	.	,750	3	,000
SLD	Formula 3	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Waktu Hancur SLD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,000	2	6	1,000

ANOVA

Waktu Hancur SLD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42,454	2	21,227	636807,000	,000
Within Groups	,000	6	,000		
Total	42,454	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu Hancur SLD

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-1,88000*	,00471	,000	-1,8945	-1,8655
	Formula 3	-5,25000*	,00471	,000	-5,2645	-5,2355
Formula 2	Formula 1	1,88000*	,00471	,000	1,8655	1,8945
	Formula 3	-3,37000*	,00471	,000	-3,3845	-3,3555
Formula 3	Formula 1	5,25000*	,00471	,000	5,2355	5,2645
	Formula 2	3,37000*	,00471	,000	3,3555	3,3845

Waktu Hancur SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	3	5,3367		
Formula 2	3		7,2167	
Formula 3	3			10,5867
Sig.		1,000	1,000	1,000

Lampiran 13. ANOVA Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality^a

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Wetting	Formula 2	,385	3	.	,750	3	,000
Time SLD	Formula 3	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Wetting Time SLD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8,000	2	6	,020

ANOVA

Wetting Time SLD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	20,269	2	10,134	456048,500	,000
Within Groups	,000	6	,000		
Total	20,269	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Wetting Time SLD

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-3,05667 [*]	,00385	,000	-3,0685	-3,0449
	Formula 3	-3,29667 [*]	,00385	,000	-3,3085	-3,2849
Formula 2	Formula 1	3,05667 [*]	,00385	,000	3,0449	3,0685
	Formula 3	-,24000 [*]	,00385	,000	-,2518	-,2282
Formula 3	Formula 1	3,29667 [*]	,00385	,000	3,2849	3,3085
	Formula 2	,24000 [*]	,00385	,000	,2282	,2518

Wetting Time SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	3	1,2000		
Formula 2	3		4,2567	
Formula 3	3			4,4967
Sig.		1,000	1,000	1,000

Lampiran 14. ANOVA Disolusi FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Disolusi SLD	Formula 1	,329	6	,041	,806	6	,067
	Formula 2	,440	6	,001	,612	6	,001
	Formula 3	,191	6	,200	,970	6	,891

Test of Homogeneity of Variances

Disolusi SLD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,199	2	15	,070

ANOVA

Disolusi SLD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	765,630	2	382,815	5,553	,016
Within Groups	1034,057	15	68,937		
Total	1799,687	17			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Disolusi SLD

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	2,46000	4,79365	,866	-9,9914	14,9114
	Formula 3	14,90000	4,79365	,019	2,4486	27,3514
Formula 2	Formula 1	-2,46000	4,79365	,866	-14,9114	9,9914
	Formula 3	12,44000	4,79365	,050	-,0114	24,8914
Formula 3	Formula 1	-14,90000	4,79365	,019	-27,3514	-2,4486
	Formula 2	-12,44000	4,79365	,050	-24,8914	,0114

Disolusi SLD

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	6	80,0000	
Formula 2	6	92,4400	92,4400
Formula 1	6		94,9000
Sig.		,050	,866

Lampiran 15. ANOVA Laju Alir FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Sifat Alir	Formula 4	,310	3	.	,898	3	,380
	Formula 5	,177	3	.	1,000	3	,972
	Formula 6	,330	3	.	,866	3	,284

Test of Homogeneity of Variances			
Uji Sifat Alir			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7,829	2	6	,021

ANOVA					
Uji Sifat Alir					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5,040	2	2,520	9,873	,013
Within Groups	1,531	6	,255		
Total	6,571	8			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Uji Sifat Alir						
Tukey HSD						
(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-,55333	,41250	,426	-1,8190	,7123
	Formula 6	-1,79000	,41250	,012	-3,0557	-,5243
Formula 5	Formula 4	,55333	,41250	,426	-,7123	1,8190
	Formula 6	-1,23667	,41250	,055	-2,5023	,0290
Formula 6	Formula 4	1,79000	,41250	,012	,5243	3,0557
	Formula 5	1,23667	,41250	,055	-,0290	2,5023

Uji Sifat Alir			
Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 4	3	6,5833	
Formula 5	3	7,1367	7,1367
Formula 6	3		8,3733
Sig.		,426	,055

Lampiran 16. ANOVA Sudut Diam FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Sudut Diam	Formula 4	,231	3	.	,980	3	,731
	Formula 5	,287	3	.	,929	3	,487
	Formula 6	,372	3	.	,782	3	,072

Test of Homogeneity of Variances

Uji Sudut Diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,586	2	6	,586

ANOVA

Uji Sudut Diam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12,554	2	6,277	3,090	,120
Within Groups	12,190	6	2,032		
Total	24,744	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Sudut Diam

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-,50667	1,16379	,902	-4,0775	3,0642
	Formula 6	2,21333	1,16379	,218	-1,3575	5,7842
Formula 5	Formula 4	,50667	1,16379	,902	-3,0642	4,0775
	Formula 6	2,72000	1,16379	,126	-,8508	6,2908
Formula 6	Formula 4	-2,21333	1,16379	,218	-5,7842	1,3575
	Formula 5	-2,72000	1,16379	,126	-6,2908	,8508

Uji Sudut Diam

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	24,5667
Formula 4	3	26,7800
Formula 5	3	27,2867
Sig.		,126

Lampiran 17. ANOVA Kompresibilitas FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Kompresibilitas	Formula 4	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 5	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 6	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kompresibilitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,667	2	6	,148

ANOVA

Uji Kompresibilitas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	28,222	2	14,111	21,167	,002
Within Groups	4,000	6	,667		
Total	32,222	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Kompresibilitas

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-4,33333	,66667	,002	-6,3788	-2,2878
	Formula 6	-2,33333	,66667	,030	-4,3788	-,2878
Formula 5	Formula 4	4,33333	,66667	,002	2,2878	6,3788
	Formula 6	2,00000	,66667	,054	-,0455	4,0455
Formula 6	Formula 4	2,33333	,66667	,030	,2878	4,3788
	Formula 5	-2,00000	,66667	,054	-4,0455	,0455

Uji Kompresibilitas

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 4	3	6,3333	
Formula 6	3		8,6667
Formula 5	3		10,6667
Sig.		1,000	,054

Lampiran 18. ANOVA Homogenitas Campuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Homogenitas Campuran	Formula 4	,178	3	.	,999	3	,956
	Formula 5	,269	3	.	,949	3	,567
	Formula 6	,276	3	.	,942	3	,537

Test of Homogeneity of Variances			
Homogenitas Campuran			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,494	2	6	,298

ANOVA					
Homogenitas Campuran					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,949	2	7,474	11,460	,009
Within Groups	3,913	6	,652		
Total	18,862	8			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Homogenitas Campuran						
Tukey HSD						
(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	3,10000 [*]	,65940	,008	1,0768	5,1232
	Formula 6	2,06667 [*]	,65940	,046	,0434	4,0899
Formula 5	Formula 4	-3,10000 [*]	,65940	,008	-5,1232	-1,0768
	Formula 6	-1,03333	,65940	,329	-3,0566	,9899
Formula 6	Formula 4	-2,06667 [*]	,65940	,046	-4,0899	-,0434
	Formula 5	1,03333	,65940	,329	-,9899	3,0566

Homogenitas Campuran			
Tukey HSD			
Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	3	92,7667	95,8667
Formula 6	3	93,8000	
Formula 4	3		
Sig.		,329	1,000

Lampiran 19. ANOVA Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality^{b,c}

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman Bobot	Formula 4	.216	60	.000	.862	60	.000

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
147.616	2	177	.000

ANOVA

Keseragaman Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	217.778	2	108.889	4.510	.012
Within Groups	4273.333	177	24.143		
Total	4491.111	179			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Keseragaman Bobot

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	2,33333 [*]	,89709	,027	,2130	4,4537
	Formula 6	2,33333 [*]	,89709	,027	,2130	4,4537
Formula 5	Formula 4	-2,33333 [*]	,89709	,027	-4,4537	-,2130
	Formula 6	,00000	,89709	1,000	-2,1204	2,1204
Formula 6	Formula 4	-2,33333 [*]	,89709	,027	-4,4537	-,2130
	Formula 5	,00000	,89709	1,000	-2,1204	2,1204

Homogeneous Subsets

Keseragaman Bobot

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	60	150,0000	152,3333
Formula 6	60	150,0000	
Formula 4	60		
Sig.		1,000	1,000

Lampiran 20. ANOVA Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Formula 4	,278	60	,000	,848	60	,000
Keseragaman	Formula 5	,135	60	,008	,932	60	,002
Ukuran	Formula 6	,239	60	,000	,882	60	,000

Test of Homogeneity of Variances			
Diameter Keseragaman Ukuran			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
19,496	2	177	,000

ANOVA					
Diameter Keseragaman Ukuran					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,017	2	,009	40,934	,000
Within Groups	,038	177	,000		
Total	,055	179			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Diameter Keseragaman Ukuran						
Tukey HSD						
(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-,02400*	,00266	,000	-,0303	-,0177
	Formula 6	-,01333*	,00266	,000	-,0196	-,0071
Formula 5	Formula 4	,02400*	,00266	,000	,0177	,0303
	Formula 6	,01067*	,00266	,000	,0044	,0169
Formula 6	Formula 4	-,01333*	,00266	,000	-,0071	-,0196
	Formula 5	-,01067*	,00266	,000	-,0169	-,0044

Diameter Keseragaman Ukuran				
Tukey HSD				
Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 4	60	9,0110		
Formula 6	60		9,0243	
Formula 5	60			9,0350
Sig.		1,000	1,000	1,000

Lampiran 21. ANOVA Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Kekerasan	Formula 4	,119	30	,200	,951	30	,182
	Formula 5	,165	30	,036	,891	30	,005
	Formula 6	,215	30	,001	,881	30	,003

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,743	2	87	,181

ANOVA

Uji Kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	16,586	2	8,293	17,023	,000
Within Groups	42,383	87	,487		
Total	58,969	89			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Kekerasan

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	,89000 [*]	,18021	,000	,4603	1,3197
	Formula 6	-,04000 [*]	,18021	,973	-,4697	,3897
Formula 5	Formula 4	-,89000 [*]	,18021	,000	-1,3197	-,4603
	Formula 6	-,93000 [*]	,18021	,000	-1,3597	-,5003
Formula 6	Formula 4	,04000 [*]	,18021	,973	-,3897	,4697
	Formula 5	,93000 [*]	,18021	,000	,5003	1,3597

Homogeneous Subsets

Uji Kekerasan

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	30	2,3900	
Formula 4	30		3,2800
Formula 6	30		3,3200
Sig.		1,000	,973

Lampiran 22. ANOVA Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Kerapuhan	Formula 4	,375	3	.	,773	3	,052
	Formula 5	,385	3	.	,750	3	,000
	Formula 6	,385	3	.	,750	3	,000

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,023	2	6	,977

ANOVA

Uji Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,024	2	,012	,332	,730
Within Groups	,216	6	,036		
Total	,240	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Kerapuhan

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-,01667	,15487	,994	-,4919	,4585
	Formula 6	,10000	,15487	,802	-,3752	,5752
Formula 5	Formula 4	,01667	,15487	,994	-,4585	,4919
	Formula 6	,11667	,15487	,743	-,3585	,5919
Formula 6	Formula 4	-,10000	,15487	,802	-,5752	,3752
	Formula 5	-,11667	,15487	,743	-,5919	,3585

Homogeneous Subsets

Uji Kerapuhan

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	,1100
Formula 4	3	,2100
Formula 5	3	,2267
Sig.		,743

Lampiran 23. ANOVA Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Waktu Hancur	Formula 4	,356	3	.	,818	3	,157
	Formula 5	,324	3	.	,878	3	,317
	Formula 6	,265	3	.	,953	3	,583

Test of Homogeneity of Variances

Uji Waktu Hancur

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10,019	2	6	,012

ANOVA

Uji Waktu Hancur

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	26,699	2	13,350	160,538	,000
Within Groups	,499	6	,083		
Total	27,198	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Waktu Hancur

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	4,19667 [*]	,23545	,000	3,4742	4,9191
	Formula 6	2,47333 [*]	,23545	,000	1,7509	3,1958
Formula 5	Formula 4	-4,19667 [*]	,23545	,000	-4,9191	-3,4742
	Formula 6	-1,72333 [*]	,23545	,001	-2,4458	-1,0009
Formula 6	Formula 4	-2,47333 [*]	,23545	,000	-3,1958	-1,7509
	Formula 5	1,72333 [*]	,23545	,001	1,0009	2,4458

Homogeneous Subsets

Uji Waktu Hancur

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 5	3	,5133		
Formula 6	3		2,2367	
Formula 4	3			4,7100
Sig.		1,000	1,000	1,000

Lampiran 24. ANOVA Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Wetting Time	Formula 4	,355	3	.	,820	3	,162
	Formula 5	,285	3	.	,932	3	,497
	Formula 6	,349	3	.	,832	3	,194

Test of Homogeneity of Variances

Wetting Time

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6,735	2	6	,029

ANOVA

Wetting Time

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,034	2	,517	6,620	,030
Within Groups	,469	6	,078		
Total	1,503	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Wetting Time

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	,83000	,22821	,025	,1298	1,5302
	Formula 6	,39333	,22821	,272	-,3069	1,0936
Formula 5	Formula 4	-,83000	,22821	,025	-1,5302	-,1298
	Formula 6	-,43667	,22821	,215	-1,1369	,2636
Formula 6	Formula 4	-,39333	,22821	,272	-1,0936	,3069
	Formula 5	,43667	,22821	,215	-,2636	1,1369

Homogeneous Subsets

Wetting Time

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 5	3	,4533	
Formula 6	3	,8900	,8900
Formula 4	3		1,2833
Sig.		,215	,272

Lampiran 25. ANOVA Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Disolusi	Formula 4	,256	6	,200	,873	6	,237
	Formula 5	,186	6	,200*	,940	6	,660
	Formula 6	,232	6	,200*	,948	6	,721

Test of Homogeneity of Variances

Uji Disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,702	2	15	,049

ANOVA

Uji Disolusi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	118,524	2	59,262	2,134	,153
Within Groups	416,520	15	27,768		
Total	535,043	17			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Uji Disolusi

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	3,66333	3,04237	,469	-4,2391	11,5658
	Formula 6	6,25500	3,04237	,133	-1,6475	14,1575
Formula 5	Formula 4	-3,66333	3,04237	,469	-11,5658	4,2391
	Formula 6	2,59167	3,04237	,678	-5,3108	10,4941
Formula 6	Formula 4	-6,25500	3,04237	,133	-14,1575	1,6475
	Formula 5	-2,59167	3,04237	,678	-10,4941	5,3108

Homogeneous Subsets

Uji Disolusi

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	6	90,7750
Formula 5	6	93,3667
Formula 4	6	97,0300
Sig.		,133

Lampiran 26. ANOVA Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Penetapan	Formula 4	,198	3	.	,995	3	,869
Kadar Ranitidin	Formula 5	,321	3	.	,882	3	,330
HCl	Formula 6	,230	3	.	,981	3	,735

Test of Homogeneity of Variances

Penetapan Kadar Ranitidin HCl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,626	2	6	,273

ANOVA

Penetapan Kadar Ranitidin HCl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	255,047	2	127,523	,566	,596
Within Groups	1352,293	6	225,382		
Total	1607,340	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Penetapan Kadar Ranitidin HCl

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 4	Formula 5	-6,86667	12,25785	,845	-44,4771	30,7438
	Formula 6	6,16667	12,25785	,873	-31,4438	43,7771
Formula 5	Formula 4	6,86667	12,25785	,845	-30,7438	44,4771
	Formula 6	13,03333	12,25785	,568	-24,5771	50,6438
Formula 6	Formula 4	-6,16667	12,25785	,873	-43,7771	31,4438
	Formula 5	-13,03333	12,25785	,568	-50,6438	24,5771

Homogeneous Subsets

Penetapan Kadar Ranitidin HCl

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula 6	3	95,4000
Formula 4	3	101,5667
Formula 5	3	108,4333
Sig.		,568

Lampiran 27. Dokumentasi Kegiatan



Gambar 1. Pembuatan massa lembab



Gambar 2. Massa lembab



Gambar 3. Pengayakan basah



Gambar 4. Pengeringan granul



Gambar 5. Granul kering



Gambar 6. Uji MC



Gambar 7. Pengayakan kering



Gambar 8. Pencetakan tablet



Gambar 9. FDT Ranitidin HCl Formula IV



Gambar 10. FDT Ranitidin HCl Formula V



Gambar 11. FDT Ranitidin HCl Formula VI