

**OPTIMASI CARRIER AEROSIL-200 PADA SOLID-SNEDDS DAN
SUPERDISINTEGRAN CROSCARMELLOSE SODIUM PADA FDT DALAM
PEMBUATAN SEDIAAN KOMBINASI SNEDDS DAN FDT DENGAN MODEL
BAHAN AKTIF NIFEDIPIIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Ramendra Dirgantara Putra

NIM 155070507111023

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2019

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**OPTIMASI CARRIER AEROSIL-200 PADA SOLID-SNEDDS DAN
SUPERDISINTEGRAN CROSCARMELLOSE SODIUM PADA FDT DALAM
PEMBUATAN SEDIAAN KOMBINASI SNEDDS DAN FDT DENGAN MODEL
BAHAN AKTIF NIFEDIPIIN**

Oleh:
Ramendra Dirgantara Putra
NIM 155070507111023

Telah diuji pada
Hari : Selasa
Tanggal : 9 Juli 2019
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt
NIP.2009127503151001

Pembimbing I/Penguji II

Pembimbing II/Penguji III

Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt.
NIP. 196811011993032004

Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.
NIP. 2011068510252001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIK. 2011068502181001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ramendra Dirgantara Putra

NIM : 155070507111023

Program Studi: Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 9 Juli 2019

Yang membuat pernyataan,



(Ramendra Dirgantara Putra)

NIM. 155070507111023

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa/Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat dan rahmatNya penulisan tugas akhir berjudul “Optimasi Carrier Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS dan Superdisintegran Croscarmellose Sodium pada FDT dalam Pembuatan Sediaan Kombinasi SNEDDS dan FDT dengan Model Bahan Aktif Nifedipin” dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Penulisan tugas akhir ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, baik moral maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi.
2. Hananditia Rachma P, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt selaku Ketua tim Tugas Akhir Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi dan pembimbing pertama yang telah bersedia membimbing, memberikan arahan, masukan, nasehat, serta dukungan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
4. Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt. selaku pembimbing kedua yang selalu memberikan solusi dan sudut pandang baru dalam setiap permasalahan yang dialami penulis selama penelitian berlangsung.
5. Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt. selaku penguji dan pembimbing akademik yang telah melengkapi serta menyempurnakan penelitian penulis.

6. Seluruh anggota tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
7. Analis dan Petugas Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
8. Kedua orangtua penulis: Putu Ardiasa dan Tuti Suryaningsih yang selalu memberikan kasih, doa, dan dukungan tanpa henti kepada penulis dalam menghadapi setiap permasalahan dan tantangan dalam penelitian.
9. Teman-teman seperjuangan yang tergabung dalam kelompok penelitian tugas akhir: Zalfa Hibatullah Aisy dan Mazaya Alma Ghaisani, yang sudah menemani, memberikan saran, dan dukungan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
10. Teman-teman perantauan Bali yang sudah menjadi keluarga sendiri bagi penulis, selalu memberikan dukungan, semangat, dan bantuan yang tidak terhitung: Diah, Gita, Prissila, Wulan, Junita, Meldayani, dan Rima.
11. Teman-teman Farmasi angkatan 2015 “Phyretrin” dan semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna baik dari segi penyusunan maupun penulisan. Oleh karena itu, penulis membuka diri untuk segala masukan yang membangun. Harapan penulis semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat.

Malang, 9 Juli 2019

Penulis

ABSTRAK

Putra, Ramendra Dirgantara. 2019. **Optimasi *Carrier* Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS dan Superdisintegran Croscarmellose Sodium pada FDT dalam Pembuatan Sediaan Kombinasi SNEDDS dan FDT dengan Model Bahan Aktif Nifedipin.** Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.

Kombinasi bentuk sediaan FDT dan sistem penghantaran SNEDDS mampu menghadirkan sistem baru yang dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air serta mempercepat pelepasan dan absorpsi obat di dalam saluran pencernaan. Kombinasi ini dapat digunakan untuk membantu administrasi nifedipin yang termasuk dalam obat golongan BCS Kelas II (obat dengan permeabilitas baik namun kelarutan dalam air buruk) dan membutuhkan kinerja cepat di dalam tubuh. Nifedipin sebagai model obat dilarutkan dalam SNEDDS dengan konsentrasi 50 mg/ml. SNEDDS kemudian dikonversi menjadi Solid-SNEDDS dengan menggunakan *Carrier* Aerosil-200, lalu dicampurkan dengan excipien FDT yang terdiri dari 4 varian formula (F1-F4). Serbuk FDT hasil pencampuran kemudian dikempa langsung menjadi FDT. Optimasi dilakukan pada 3 tahapan, yaitu 1) Penentuan rasio (w/w) optimal dari SNEDDS dan Aerosil-200 untuk membentuk Solid-SNEDDS, 2) Penentuan tekanan pengempaan optimal dengan satuan gerigi, serta 3) Penentuan formula terbaik FDT dengan fokus pada perubahan persentase superdisintegran Croscarmellose Sodium. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa Solid-SNEDDS optimal dihasilkan dari rasio 1,5:1 dengan sifat alir yang cukup, tidak lengket, dan tidak bergranul. Nilai tekanan optimal diperoleh pada gerigi nomor 7 yang menghasilkan FDT dengan disintegrasi cepat namun rapuh. Formula FDT terbaik diambil dari formula F3 dengan waktu disintegrasi, *wetting time*, keseragaman bobot, ukuran, dan kandungan yang baik, namun dengan friabilitas dan *hardness* yang tidak memenuhi spesifikasi.

Kata Kunci: SNEDDS, FDT, Aerosil-200, Croscarmellose Sodium, Nifedipin

ABSTRACT

Putra, Ramendra Dirgantara. 2019. **Optimization of Aerosil-200 as Carriers in Solid-SNEDDS and Croscarmellose Sodium as Superdisintegrant in FDT on the Construction of Combined Dosage Form of SNEDDS and FDT with Nifedipine as Drug Model.** Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.

Combination between FDT as dosage form and SNEDDS as delivery system creates new system that can enhance drug solubility in water and accelerates the disengagement and absorption of drug in gastrointestinal tract. It can be used to assist nifedipine administration, which included in Class II BCS drug (drug with high permeability but low solubility in water) and need to act immediately inside the body. Nifedipine as drug model was diluted in SNEDDS by 50 mg/ml. Subsequently, SNEDDS was converted into Solid-SNEDDS using Carrier Aerosil-200 and mixed with FDT excipients that consisted of 4 formulas (F1-F4). FDT powder from the mixing process was compressed into FDT tablet by direct compression method. The optimization process was done at 3 stages, i.e. 1) Determination of optimum ratio between SNEDDS and Aerosil-200 to construct Solid-SNEDDS, 2) Determination of optimum compression value based on gear unit, and 3) Determination of the best formula with focus on percentage alteration of superdisintegrant Croscarmellose Sodium. The evaluation showed that the optimum Solid-SNEDDS powder was constructed from ratio 1,5:1 with acceptable flowability, no glutinous characteristics, and no granules. Optimum compression value was found within gear unit number 7, which produce FDT with an acceptable disintegration time but fragile and tender. The best FDT formula was F3, with good results in disintegration time, wetting time, uniformity of mass, uniformity of size, and uniformity of content, but poor in friability and hardness.

Keywords: SNEDDS, FDT, Aerosil-200, Croscarmellose Sodium, Nifedipine

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktik	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 FDT.....	6
2.1.1 Pembuatan FDT	7
2.1.2 Superdisintegran	7
2.2 Evaluasi FDT	9
2.2.1 Waktu Disintegrasi	9
2.2.2 Friabilitas.....	11
2.2.3 Disolusi	13
2.2.4 <i>Wetting Time</i>	16
2.2.5 <i>Hardness</i>	16
2.3 SNEDDS.....	17



2.4 Solid-SNEDDS.....	19
2.5 Evaluasi Solid-SNEDDS	21
2.5.1 Sudut Istirahat (<i>Angle of Repose</i>).....	21
2.5.2 <i>Bulk Density</i> dan <i>Tapped Density</i>	23
2.5.3 <i>Compressibility Index</i> dan <i>Hausner's Ratio</i>	25
2.6 Nifedipin.....	27
2.7 Tinjauan Bahan.....	29
2.7.1 Aerosil-200.....	29
2.7.2 Croscarmellose Sodium	30
2.7.3 Mannitol	31
2.7.4 Microcrystalline Cellulose	32
2.7.5 Talc.....	33
2.7.6 Magnesium Stearate	34

BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep	36
3.2 Hipotesis Penelitian	39

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....	40
4.2 Variabel Penelitian	40
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.4 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian	41
4.5 Definisi Operasional.....	41
4.6 Skema Kerja	43
4.7 Prosedur Penelitian.....	45
4.7.1 Pembuatan Solid SNEDDS	45
4.7.2 Pembuatan Serbuk FDT.....	45
4.7.3 Seleksi Tekanan Pengempaan.....	45
4.7.4 Pembuatan FDT.....	46
4.8 Rancangan Formula	47
4.8.1 SNEDDS	47
4.8.2 Rasio SNEDDS dan Aerosil-200	48
4.8.3 Formula FDT	48



4.8.4 Rasionalisasi Formula FDT	49
4.9 Evaluasi Solid SNEDDS.....	51
4.9.1 Sudut Istirahat (<i>Angle of Repose</i>).....	51
4.9.2 <i>Bulk Density</i>	52
4.9.3 <i>Tapped Density</i>	53
4.9.4 <i>Compressibility Index</i>	54
4.9.5 <i>Hausner's Ratio</i>	55
4.10 Evaluasi FDT	56
4.10.1 Waktu Disintegrasi.....	56
4.10.2 Friabilitas.....	57
4.10.3 Disolusi.....	58
4.10.4 <i>Wetting Time</i>	60
4.10.5 Keseragaman Kandungan	61
4.10.6 Keseragaman Ukuran.....	62
4.10.7 Keseragaman Bobot.....	62
4.10.8 <i>Hardness</i>	63
4.11 Spesifikasi Hasil Solid-SNEDDS dan FDT Nifedipin.....	64
4.12 Analisis Data	65

BAB 5. HASIL DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Optimasi Rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS	66
5.2 Hasil Evaluasi Serbuk FDT	70
5.3 Hasil Seleksi Tekanan Pengempaan.....	71
5.4 Hasil Optimasi Formula FDT	75

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	82
6.1.1 Optimasi Rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS	82
6.1.2 Evaluasi Serbuk FDT	85
6.1.3 Seleksi Tekanan Pengempaan.....	88
6.1.4 Optimasi Formula FDT	89
6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian	93



6.3 Keterbatasan Penelitian	93
Bab 7. PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	95
7.2 Saran	95
DAFTAR PUSTAKA.....	97
LAMPIRAN	103



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Ilustrasi Mekanisme <i>Swelling</i> , <i>Porosity and Capillary Action</i> (<i>Wicking</i>), <i>Deformation</i> , serta <i>Particle Repulsive Forces</i> dari Superdisintegran dalam Memicu Disintegrasi Tablet	9
Gambar 2.2 Skema Proses Disintegrasi dan Disolusi Bahan Aktif dari Sediaan Tablet	11
Gambar 2.3 <i>Friability Tester</i>	13
Gambar 2.4 Ilustrasi Pengukuran Nilai Sudut Istirahat	23
Gambar 2.5 Struktur Kimia Nifedipin	29
Gambar 2.6 Struktur Kimia Aerosil-200	29
Gambar 2.7 Struktur Kimia Croscarmellose Sodium	30
Gambar 2.8 Struktur Kimia Mannitol.....	31
Gambar 2.9 Struktur Kimia Microcrystalline Cellulose	32
Gambar 2.10 Struktur Kimia Talc	33
Gambar 2.11 Struktur Kimia Magnesium Stearate	34
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	36
Gambar 4.1 Bagan Skema Kerja Pembuatan Solid-SNEDDS dan FDT dari SNEDDS Nifedipin.....	44
Gambar 4.2 Bagan Prosedur Pembuatan Solid-SNEDDS dan FDT dari SNEDDS Nifedipin.....	47



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Jenis Instrumen <i>Dissolution Apparatus</i> 15
Tabel 2.2	Kriteria Penerimaan dari Uji Disolusi 15
Tabel 2.3	Interpretasi Nilai Sudut Istirahat 23
Tabel 2.4	Interpretasi Nilai <i>Compressibility Index</i> 26
Tabel 2.5	Interpretasi Nilai <i>Hausner's Ratio</i> 27
Tabel 4.1	Rasio Massa SNEDDS dan Aerosil-200 48
Tabel 4.2	Rancangan Formula FDT 49
Tabel 4.3	Interpretasi Nilai Sudut Istirahat 52
Tabel 4.4	Interpretasi Nilai <i>Compressibility Index</i> 55
Tabel 4.5	Interpretasi Nilai <i>Hausner's Ratio</i> 56
Tabel 4.6	Batas Waktu Disintegrasi Untuk Masing-Masing Jenis Tablet 57
Tabel 4.7	Kriteria Penerimaan dari Uji Disolusi 59
Tabel 4.8	Nilai Persentase Penyimpangan untuk Masing-Masing Bobot Tablet 63
Tabel 4.9	Spesifikasi Solid-SNEDDS Nifedipin 64
Tabel 4.10	Spesifikasi FDT Nifedipin 65
Tabel 5.1	Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS Kontrol (Tanpa Nifedipin) 66
Tabel 5.2	Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS dengan Rasio 2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1 68
Tabel 5.3	Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS dengan Rasio 1,4:1 dan 1,5:1 70
Tabel 5.4	Hasil Evaluasi Serbuk FDT 71
Tabel 5.5	Hasil Seleksi Tekanan Pengempaan 72
Tabel 5.6	Hasil Evaluasi Tablet dengan Tekanan Gerigi Nomor 8,7, dan 6 75
Tabel 5.7	Hasil Evaluasi FDT Terhadap Parameter Utama 76
Tabel 5.8	Hasil Uji Normalitas Waktu Disintegrasi 76
Tabel 5.9	Hasil Uji Normalitas <i>Wetting Time</i> 77
Tabel 5.10	Hasil Uji Normalitas <i>Hardness</i> 77
Tabel 5.11	Hasil Uji Homogenitas 78
Tabel 5.12	Hasil Evaluasi FDT Terhadap Parameter Tambahan 79
Tabel 5.13	Hasil Absorbansi Nifedipin

pada Evaluasi Keseragaman Kandungan	79
Tabel 5.14 Hasil Keseragaman Kandungan Setelah	
Pengurangan Absorbansi Eksiption	80



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI *CARRIER* AEROSIL-200 PADA SOLID-SNEDDS DAN
SUPERDISINTEGRAN CROSCARMELLOSE SODIUM PADA FDT DALAM
PEMBUATAN SEDIAAN KOMBINASI SNEDDS DAN FDT DENGAN MODEL
BAHAN AKTIF NIFEDIPIN

Oleh:
Ramendra Dirgantara Putra
NIM 155070507111023

Telah diuji pada
Hari : Selasa
Tanggal : 9 Juli 2019
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I


Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt
NIP.2009127503151001

Pembimbing I/Penguji II


Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt.
NIP. 196811011993032004

Pembimbing II/Penguji III


Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.
NIP. 2011068510252001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi


Alvan Febrian Shafas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIK. 2011068502181001

ABSTRAK

Putra, Ramendra Dirgantara. 2019. **Optimasi *Carrier* Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS dan Superdisintegran Croscarmellose Sodium pada FDT dalam Pembuatan Sediaan Kombinasi SNEDDS dan FDT dengan Model Bahan Aktif Nifedipin.** Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.

Kombinasi bentuk sediaan FDT dan sistem penghantaran SNEDDS mampu menghadirkan sistem baru yang dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air serta mempercepat pelepasan dan absorpsi obat di dalam saluran pencernaan. Kombinasi ini dapat digunakan untuk membantu administrasi nifedipin yang termasuk dalam obat golongan BCS Kelas II (obat dengan permeabilitas baik namun kelarutan dalam air buruk) dan membutuhkan kinerja cepat di dalam tubuh. Nifedipin sebagai model obat dilarutkan dalam SNEDDS dengan konsentrasi 50 mg/ml. SNEDDS kemudian dikonversi menjadi Solid-SNEDDS dengan menggunakan *Carrier* Aerosil-200, lalu dicampurkan dengan eksipien FDT yang terdiri dari 4 varian formula (F1-F4). Serbuk FDT hasil pencampuran kemudian dikempa langsung menjadi FDT. Optimasi dilakukan pada 3 tahapan, yaitu 1) Penentuan rasio (w/w) optimal dari SNEDDS dan Aerosil-200 untuk membentuk Solid-SNEDDS, 2) Penentuan tekanan pengempaan optimal dengan satuan gerigi, serta 3) Penentuan formula terbaik FDT dengan fokus pada perubahan persentase superdisintegran Croscarmellose Sodium. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa Solid-SNEDDS optimal dihasilkan dari rasio 1,5:1 dengan sifat alir yang cukup, tidak lengket, dan tidak bergranul. Nilai tekanan optimal diperoleh pada gerigi nomor 7 yang menghasilkan FDT dengan disintegrasi cepat namun rapuh. Formula FDT terbaik diambil dari formula F3 dengan waktu disintegrasi, *wetting time*, keseragaman bobot, ukuran, dan kandungan yang baik, namun dengan friabilitas dan *hardness* yang tidak memenuhi spesifikasi.

Kata Kunci: SNEDDS, FDT, Aerosil-200, Croscarmellose Sodium, Nifedipin

ABSTRACT

Putra, Ramendra Dirgantara. 2019. **Optimization of Aerosil-200 as Carriers in Solid-SNEDDS and Croscarmellose Sodium as Superdisintegrant in FDT on the Construction of Combined Dosage Form of SNEDDS and FDT with Nifedipine as Drug Model.** Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dra. Diana Lyrawati, M.S., Ph.D., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.

Combination between FDT as dosage form and SNEDDS as delivery system creates new system that can enhance drug solubility in water and accelerates the disengagement and absorption of drug in gastrointestinal tract. It can be used to assist nifedipine administration, which included in Class II BCS drug (drug with high permeability but low solubility in water) and need to act immediately inside the body. Nifedipine as drug model was diluted in SNEDDS by 50 mg/ml. Subsequently, SNEDDS was converted into Solid-SNEDDS using Carrier Aerosil-200 and mixed with FDT excipients that consisted of 4 formulas (F1-F4). FDT powder from the mixing process was compressed into FDT tablet by direct compression method. The optimization process was done at 3 stages, i.e. 1) Determination of optimum ratio between SNEDDS and Aerosil-200 to construct Solid-SNEDDS, 2) Determination of optimum compression value based on gear unit, and 3) Determination of the best formula with focus on percentage alteration of superdisintegrant Croscarmellose Sodium. The evaluation showed that the optimum Solid-SNEDDS powder was constructed from ratio 1,5:1 with acceptable flowability, no glutinous characteristics, and no granules. Optimum compression value was found within gear unit number 7, which produce FDT with an acceptable disintegration time but fragile and tender. The best FDT formula was F3, with good results in disintegration time, wetting time, uniformity of mass, uniformity of size, and uniformity of content, but poor in friability and hardness.

Keywords: SNEDDS, FDT, Aerosil-200, Croscarmellose Sodium, Nifedipine

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

FDT (*Fast Disintegrating Tablet*) merupakan bentuk sediaan tablet khusus dengan kandungan bahan aktif tertentu yang dapat terdisintegrasi secara cepat di dalam mulut dalam waktu beberapa detik hingga menit dengan hanya membutuhkan sedikit air (U.S. FDA, 2008; Uddin *et al.*, 2015). Kemampuan disintegrasi cepat dari FDT akan dapat menciptakan pelepasan obat yang cepat di dalam saluran pencernaan sehingga mendukung tercapainya absorpsi obat yang cepat di dalam tubuh. Selain itu, kemampuan disintegrasi cepat akan membuat FDT menjadi mudah ditelan sehingga akan meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, khususnya pada pasien geriatrik, pediatrik, serta pasien dengan gangguan atau kesulitan dalam menelan. (Khan *et al.*, 2017; Parveen *et al.*, 2018).

Kemampuan serta kelebihan unik yang ditawarkan oleh FDT membuat FDT menjadi salah satu kandidat bentuk sediaan yang tepat untuk dikombinasikan dengan berbagai sistem penghantaran obat. Salah satu kombinasi yang dapat dilakukan adalah kombinasi FDT dengan SNEDDS. SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) merupakan campuran homogen dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan serta bahan aktif yang dapat membentuk nanoemulsi transparan berukuran <100 nm secara spontan saat dicampurkan dengan air melalui agitasi ringan (Soni *et al.*, 2014; Savale, 2015).

SNEDDS sering digunakan sebagai sistem penghantaran obat karena dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air serta meminimalkan efek *First Pass Metabolism* dari hati terhadap obat. Kombinasi antara kemampuan dari FDT dan SNEDDS dalam bentuk Solid-SNEDDS akan dapat menjadi salah satu terobosan dalam meningkatkan kelarutan obat dan menghadirkan proses disintegrasi cepat untuk mempercepat absorpsi obat. Selain menjadi terobosan, kombinasi ini juga dapat digunakan untuk mengatasi beberapa kelemahan dari SNEDDS, yaitu tidak efektif dalam penyimpanan, memiliki tingkat kestabilan yang sangat bergantung pada temperatur dan pH, serta memiliki komponen minyak yang dapat teroksidasi dan mempengaruhi kestabilan SNEDDS (Bhansé and Shah, 2016; Kuruwila *et al.*, 2017).

Meskipun kombinasi antara SNEDDS dan FDT memiliki potensi untuk menghadirkan suatu bentuk sediaan baru dengan kemampuan yang lebih unggul, desain kombinasi tersebut juga sekaligus menghadirkan tantangan dan permasalahan baru dalam proses formulasi. Hal ini disebabkan karena proses kombinasi antara SNEDDS dan FDT memerlukan adanya suatu tahapan intermediet untuk mengubah SNEDDS dalam wujud likuid menjadi solid, sehingga dapat dicampurkan dengan excipien FDT. Salah satu cara termudah untuk mengonversi SNEDDS menjadi wujud solid adalah dengan memanfaatkan bahan *carrier* khusus yang mampu mengadsorpsi SNEDDS dan membentuk serbuk yang disebut Solid-SNEDDS (Shukla *et al.*, 2016). Karakteristik sifat alir dari serbuk Solid-SNEDDS sangat ditentukan dari keseimbangan rasio antara SNEDDS dan *carrier*, sehingga optimasi rasio antara keduanya menjadi vital untuk dilakukan (Rahman dan Muhajid, 2018). Tantangan selanjutnya adalah mencampurkan Solid-SNEDDS tersebut dengan berbagai excipien FDT untuk membentuk FDT

yang baik. Persentase masing-masing excipien FDT yang akan dicampurkan dengan Solid-SNEDDS akan sangat mempengaruhi karakteristik dari FDT yang dihasilkan (Aboutaleb *et al.*, 2016; Satpute *et al.*, 2013). Selain itu, tekanan pengempaan yang digunakan untuk mengempa campuran serbuk tersebut juga menjadi titik kritis penentu kemampuan FDT untuk berdisintegrasi secara cepat (Eryani *et al.*, 2014).

Berbasis pada permasalahan formulasi tersebut, penelitian ini kemudian juga difokuskan pada dua aspek dari kombinasi FDT dan SNEDDS, yaitu pembentukan Solid-SNEDDS dan pembentukan FDT. Pembentukan Solid-SNEDDS dilakukan dengan menggunakan *carrier* Aerosil-200 dengan berdasarkan pada optimasi rasio antara SNEDDS dan Aerosil-200. Rasio optimal antara keduanya akan bertanggung jawab dalam membentuk Solid-SNEDDS dengan karakteristik terbaik yang dicerminkan berdasarkan evaluasi *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, dan *Hausner's Ratio* (Rahman dan Muhajid, 2018). Pembentukan FDT dilakukan melalui metode kempa langsung dengan berfokus pada seleksi tekanan pengempaan dan optimasi persentase excipien Croscarmellose Sodium pada formula FDT. Croscarmellose sodium dipilih sebagai fokus optimasi karena bahan tersebut berperan vital sebagai superdisintegrant yang akan mempengaruhi karakteristik waktu disintegrasi, *wetting time*, friabilitas, disolusi, dan *hardness* dari FDT (Aboutaleb *et al.*, 2016; Satpute *et al.*, 2013).

Model bahan aktif yang digunakan dalam kombinasi SNEDDS dan FDT pada penelitian ini adalah nifedipin. Nifedipin merupakan obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* Dihidropiridin yang termasuk dalam golongan BCS Kelas II, yaitu obat dengan tingkat permeabilitas yang baik namun memiliki

tingkat kelarutan yang rendah dalam air (Sachan *et al.*, 2009; Chavda *et al.*, 2010). Selain memiliki permasalahan pada kelarutan dalam air, nifedipin juga memiliki permasalahan berupa penurunan bioavailabilitas akibat efek *Hepatic First Pass Metabolism* serta umum digunakan oleh pasien geriatrik yang memiliki kemungkinan untuk kesulitan menelan tablet (Sweetman, 2009; Pubchem, 2018). Berdasarkan permasalahan tersebut, nifedipin kemudian dipilih menjadi model obat untuk dimasukkan dalam kombinasi SNEDDS dan FDT.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Bagaimana pengaruh rasio SNEDDS dan Aerosil-200 terhadap karakteristik Solid-SNEDDS yang meliputi sudut istirahat, *bulk* dan *tapped density*, *compressibility index*, serta *Hausner's ratio*?
- 2) Bagaimana pengaruh konsentrasi superdisintegran *Croscarmellose Sodium* terhadap karakteristik FDT yang meliputi waktu disintegrasi, friabilitas, disolusi, *hardness*, dan *wetting time*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menciptakan kombinasi SNEDDS dan FDT yang mampu meningkatkan kelarutan obat dan menghadirkan proses disintegrasi cepat yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan konvensional.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui pengaruh perbandingan SNEDDS dan Aerosil-200 dalam pembentukan Solid-SNEDDS untuk memperoleh Solid-SNEDDS

dengan karakteristik terbaik berdasarkan hasil evaluasi sudut istirahat, *bulk* dan *tapped density*, *compressibility index*, serta *Hausner's ratio*.

- 2) Mengetahui pengaruh konsentrasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dalam pembentukan FDT untuk memperoleh FDT dengan karakteristik terbaik berdasarkan hasil evaluasi waktu disintegrasi, disolusi, friabilitas, *hardness*, dan *wetting time*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pengetahuan dan wawasan tambahan dalam perancangan teknik penghantaran obat dan bentuk sediaan obat, terutama untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air serta menghadirkan proses disintegrasi cepat bagi obat, khususnya obat BCS Kelas II.

1.4.2 Manfaat Praktik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu acuan dan dasar dalam pelaksanaan penelitian-penelitian lanjutan yang terkait dengan kombinasi SNEDDS dan FDT.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 FDT

FDT (*Fast Disintegrating Tablet*) adalah bentuk sediaan tablet khusus dengan kandungan bahan aktif tertentu yang dapat terdisintegrasi secara cepat di dalam mulut dalam waktu beberapa detik hingga menit dengan hanya membutuhkan sedikit air (U.S. FDA, 2008; Uddin *et al.*, 2015). FDT dikembangkan sebagai salah satu modifikasi sediaan tablet dengan tujuan untuk menciptakan proses disintegrasi cepat. Proses disintegrasi yang cepat akan berkontribusi dalam mempercepat absorpsi obat, sehingga secara teori akan dapat mempercepat onset kerja obat di dalam tubuh. Oleh karena itu, sediaan FDT sangat tepat untuk dikembangkan sebagai bentuk sediaan modifikasi untuk penanganan penyakit-penyakit akut yang membutuhkan onset kerja obat yang cepat, seperti pada penyakit hipertensi dan *Angina Pectoris* (Parveen *et al.*, 2018). Kemampuan disintegrasi cepat dari FDT juga akan membuat FDT menjadi mudah ditelan sehingga akan meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, khususnya pada pasien geriatrik, pediatrik, serta pasien dengan gangguan atau kesulitan dalam menelan. (Khan *et al.*, 2017; Parveen *et al.*, 2018). Karena kelebihan-kelebihan tersebut, FDT menjadi salah satu kandidat bentuk sediaan yang tepat untuk dikombinasikan dengan berbagai sistem penghantaran obat untuk membentuk suatu sistem kombinasi baru dengan kemampuan yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan konvensional.

2.1.1 Pembuatan FDT

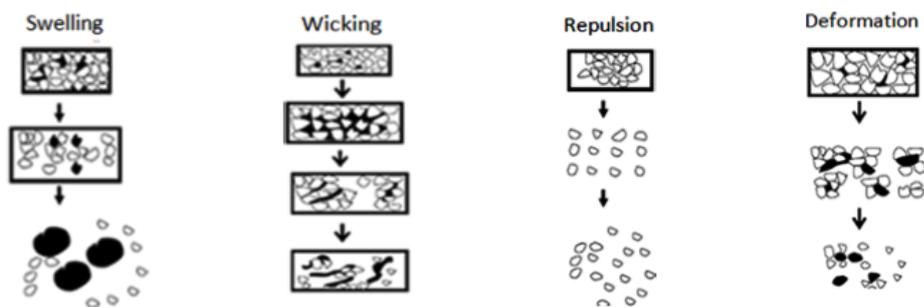
Pembuatan FDT dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, yaitu *Freeze-Drying* atau *Lyophilization*, *Tablet Molding*, *Spray Drying*, *Sublimation*, dan *Direct Compression* (Nagar *et al.*, 2011). Diantara seluruh metode tersebut, metode *Direct Compression* atau kempa langsung menjadi metode yang paling banyak digunakan karena mudah untuk dilakukan, sederhana, cepat dan sekaligus merupakan metode yang paling efisien dari segi biaya. Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan seluruh serbuk dari berbagai bahan komponen FDT dan melakukan proses pengempaan secara langsung terhadap campuran tersebut. Proses pengempaan dilakukan dengan bantuan mesin kempa tablet yang memiliki nilai tekanan dan volume tertentu, sehingga kemudian dapat membentuk tablet FDT yang kompak dan padat (Bhowmik *et al.*, 2016).

2.1.2 Superdisintegran

Superdisintegran merupakan bahan yang digunakan untuk memicu terjadinya proses disintegrasi atau pemecahan tablet dalam lingkungan berair di saluran pencernaan. Bahan superdisintegran mampu memicu proses disintegrasi tablet secara lebih cepat dibandingkan bahan disintegran biasa, sehingga bahan ini kemudian menjadi bahan utama yang umum dan wajib digunakan dalam pembuatan FDT (Mohanachandran *et al.*, 2011). Superdisintegran memicu terjadinya disintegrasi melalui berbagai mekanisme, yaitu diantaranya yang paling umum adalah *Swelling*, *Porosity and Capillary Action (Wicking)*, *Deformation*, serta *Particle Repulsive Forces* (Pahwa and Gupta, 2011; Rawat *et al.*, 2014). Masing-masing dari mekanisme disintegrasi tersebut diilustrasikan pada gambar 2.1.

Superdisintegran secara umum terbagi ke dalam 2 jenis berdasarkan perbedaan sumbernya, yaitu superdisintegran sintetis dan superdisintegran alami. Superdisintegran sintetis diperoleh melalui proses kimia buatan manusia di laboratorium, sedangkan superdisintegran alami diperoleh melalui proses kimia alami di alam. Superdisintegran sintetis yang paling banyak digunakan dalam pembuatan sediaan FDT diantaranya adalah: 1) Crospovidone (*Cross-Link Polyvinyl Pyrrolidone*), 2) Croscarmellose Sodium, dan 3) Sodium Starch Glycolate, sedangkan superdisintegran alami, diantaranya adalah Mucilago, Chitosan, dan Guar Gum, relatif jarang digunakan dalam pembuatan FDT karena cukup sulit untuk diperoleh dan penggunaannya membutuhkan cara khusus (Pahwa and Gupta, 2011).

Pada penelitian ini, superdisintegran yang dipilih dalam pembuatan FDT adalah superdisintegran sintetis Croscarmellose Sodium. Superdisintegran ini dipilih karena relatif murah dan mudah untuk diperoleh dibandingkan dua superdisintegran sintetis lainnya, dapat memicu disintegrasi dengan mekanisme kombinasi *Swelling* dan *Wicking*, serta memiliki sifat hidrofilik dan *absorbent* yang berkorelasi dengan kemampuan Croscarmellose Sodium untuk mengembang hingga 4-8 kali lipat ketika kontak dengan air (Mohanachandran *et al.*, 2011; Priyanka and Vandana, 2013).



Superdisintegran yang ada pada tablet mengembang dan meningkatkan volume tablet sehingga partikel tablet menjadi terdesak dan akan memicu proses disintegrasi

Superdisintegran yang ada pada tablet membentuk pori – pori kapiler sehingga membuat air masuk ke dalam tablet dan memicu proses disintegrasi

Superdisintegran yang ada pada tablet menciptakan gaya tolak-menolak akibat muatan listrik sejenis sehingga memicu proses disintegrasi

Superdisintegran yang ada pada tablet mengalami perubahan bentuk yang dapat memicu pemutusan ikatan antarpartikel dan memicu disintegrasi

Gambar 2.1 Ilustrasi mekanisme *Swelling, Porosity and Capillary Action (Wicking), Deformation*, serta *Particle Repulsive Forces* dari superdisintegran dalam memicu disintegrasi tablet (Pahwa and Gupta, 2011)

2.2 Evaluasi FDT

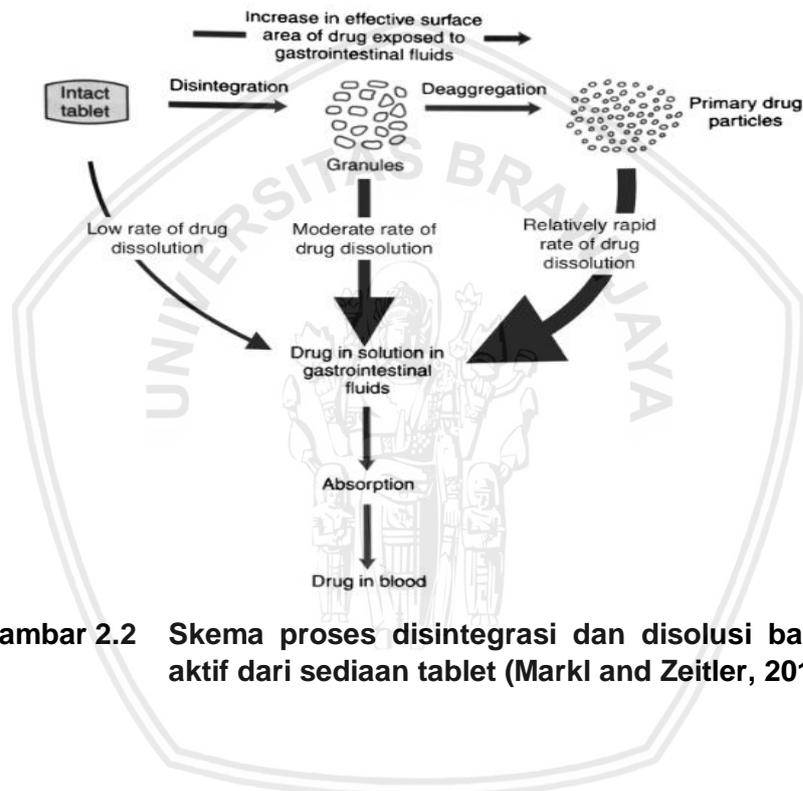
2.2.1 Waktu Disintegrasi

Waktu disintegrasi adalah jumlah waktu yang dibutuhkan oleh suatu tablet untuk mengalami proses disintegrasi atau pemecahan secara sempurna di dalam saluran pencernaan. Waktu disintegrasi merupakan salah satu aspek evaluasi yang menjadi keunggulan dari FDT. Hal ini disebabkan karena desain FDT memang khusus ditujukan untuk mempersingkat waktu disintegrasi menjadi kurang dari 3 menit (Awasthi *et al.*, 2013). Proses disintegrasi memegang peranan penting dalam sediaan tablet secara umum, karena proses disintegrasi adalah proses yang mengawali dan mempengaruhi proses pelepasan bahan aktif tablet. Proses disintegrasi ditandai dengan terjadinya pemecahan tablet secara mekanis ketika kontak dengan air pada saluran pencernaan, yang melibatkan pemutusan terhadap ikatan-ikatan antar partikel tablet yang terbentuk selama proses

pengempaan. Oleh karena itu, proses pengempaan yang membentuk ikatan antar partikel dalam tablet memberikan pengaruh langsung terhadap proses disintegrasi dari tablet (Markl and Zeitler, 2017). Partikel tablet yang telah mengalami disintegrasi akan berubah membentuk partikel-partikel granul yang terpisah, yang kemudian secara perlahan-lahan berubah menjadi partikel halus melalui proses deagregasi akibat peningkatan luas permukaan partikel saat kontak dengan air. Peningkatan luas permukaan partikel ini kemudian akan memicu terjadinya proses disolusi yang menyebabkan bahan aktif tablet terlepas dari partikel tablet dan larut di dalam air, sehingga bahan aktif tersebut akan dapat diabsorpsi dan mencapai aliran darah sistemik seperti yang diilustrasikan pada gambar 2.2 (Desai *et al.*, 2016; Markl and Zeitler, 2017).

Pengujian waktu disintegrasi tablet pada umumnya dilakukan dengan menggunakan instrumen khusus yang disebut *Disintegration Tester*. Akan tetapi, khusus untuk sediaan FDT, pengujian waktu disintegrasi dilakukan dengan menggunakan metode yang berbeda. Hal ini disebabkan karena pengujian disintegrasi dengan instrumen *Disintegration Tester* memiliki beberapa aspek yang tidak dapat merepresentasikan sifat FDT yang terdisintegrasi di dalam mulut, yaitu: 1) Penggunaan media disintegrasi dengan volume 900 ml yang tidak relevan dengan volume cairan yang dihasilkan di dalam mulut, serta 2) Agitasi dari instrumen *Disintegration Tester* yang tidak relevan dengan agitasi pada rongga mulut. Oleh karena itu, dikembangkan suatu metode uji disintegrasi modifikasi yang khusus untuk diterapkan pada sediaan FDT (Bhowmik *et al.*, 2009). Pengujian dilakukan dengan menempatkan FDT pada media air sejumlah 20 ml dengan suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$ di dalam beaker glass tanpa pemberian agitasi. Pengujian dilakukan sebanyak 6 kali dengan menggunakan 6 tablet secara terpisah. Seluruh

tablet yang diuji harus terdisintegrasi secara sempurna. Apabila terdapat 1 atau 2 tablet yang tidak terdisintegrasi sempurna, maka proses pengujian diulangi dengan 12 tablet tambahan. Pengujian dianggap berhasil apabila tidak kurang dari 16 dari total 18 tablet mampu terdisintegrasi secara sempurna. (Elkhodairy *et al.*, 2014; USP 35/NF 30 <701>, 2012).



Gambar 2.2 Skema proses disintegrasi dan disolusi bahan aktif dari sediaan tablet (Markl and Zeitler, 2017)

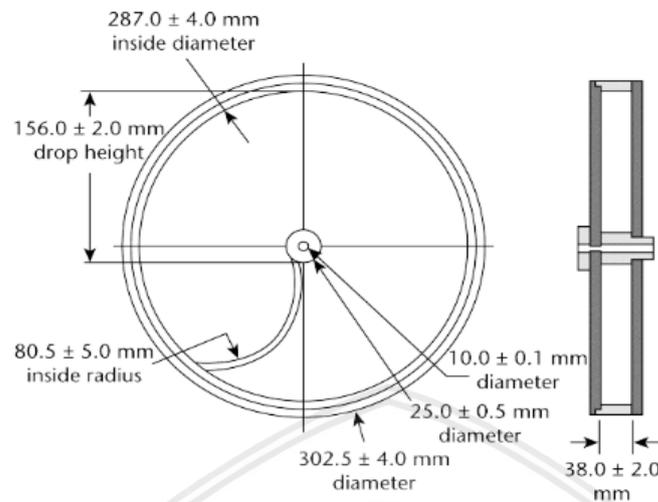
2.2.2 Friabilitas

Pengujian friabilitas merupakan pengujian yang dilakukan untuk menguji tingkat ketahanan fisik tablet terhadap benturan mekanis. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap benturan mekanis yang akan dialami tablet selama proses pembuatan, pengemasan, distribusi, hingga kemudian digunakan oleh konsumen (Saleem *et al.*, 2014). Dalam konteksnya dengan bentuk sediaan FDT, uji friabilitas merupakan salah satu uji kritis yang cukup sulit untuk dilakukan. Hal ini disebabkan

karena pembuatan FDT pada umumnya menggunakan tekanan yang lebih rendah dari tablet biasa, sehingga FDT secara otomatis akan menjadi lebih rapuh dan rentan terhadap benturan mekanis (Siddiqui *et al.*, 2010; Rahane *et al.*, 2018).

Pengujian friabilitas dilakukan dengan menggunakan instrumen khusus yang disebut *Friability Tester* seperti yang dicantumkan pada gambar 2.3. Instrumen ini tersusun dari beberapa komponen, yaitu *drum* dan alat pemutar *drum*. *Drum* digunakan untuk menampung tablet yang akan diuji, sedangkan alat pemutar *drum* digunakan untuk memutar drum dengan kecepatan tertentu untuk mensimulasikan benturan mekanis yang dapat dialami oleh tablet (USP 35/NF 30 <1216>, 2012).

Pengujian friabilitas dilakukan dengan menempatkan sejumlah tablet yang akan diuji pada bagian *drum* dari instrumen *Friability Tester*. *Drum* tersebut kemudian diputar dengan kecepatan 25 ± 1 rpm sebanyak 100 putaran (4 menit). Setelah 100 putaran tercapai, pengujian dihentikan dan seluruh tablet kemudian diambil bersamaan dengan serpihan-serpihan tablet yang terbentuk selama proses pengujian berlangsung. Serpihan-serpihan yang terbentuk tersebut kemudian ditimbang. Seluruh tablet yang diuji harus mampu bertahan tetap utuh selama pengujian. Apabila terdapat tablet yang retak, pecah, atau hancur, maka pengujian dianggap gagal. Apabila hasil pengujian sulit diinterpretasikan, maka pengujian diulangi sebanyak 3 kali, dan nilai dari masing-masing pengujian tersebut dirata-ratakan. Pengujian dianggap berhasil apabila rata-rata bobot serpihan tablet dari 3 pengujian tersebut tidak lebih dari 1,0% (USP 35/NF 30 <1216>, 2012).



Gambar 2.3 *Friability Tester* (USP 35/NF 30 <1216>, 2012)

2.2.3 Disolusi

Disolusi adalah proses pelepasan bahan aktif dari suatu bentuk sediaan solid maupun semisolid di dalam saluran pencernaan dalam jangka waktu tertentu. Disolusi umumnya berlangsung secara efektif dan cepat setelah tablet mengalami disintegrasi membentuk partikel-partikel halus melalui proses deagregasi. Proses disolusi memiliki peranan yang sangat penting terhadap laju absorpsi obat, sebab proses absorpsi hanya akan dapat berlangsung setelah obat terdisolusi secara sempurna di dalam air pada saluran pencernaan. Oleh karena itu, peningkatan terhadap laju disolusi secara langsung akan meningkatkan dan mempercepat proses absorpsi obat (Naveen *et al.*, 2013).

Pengujian disolusi dilakukan dengan menggunakan instrumen khusus yang disebut *Dissolution Apparatus*. Instrumen ini terbagi ke dalam beberapa jenis tertentu yang dibuat untuk menguji proses disolusi dari berbagai jenis sediaan solid dan semisolid. Masing-masing jenis dari instrumen *Dissolution Apparatus*

ditampilkan dalam tabel 2.1. Dalam pengujian FDT, instrumen yang digunakan adalah instrumen Apparatus II (USP 35/NF 30 <711>, 2012).

Pengujian disolusi dilakukan dengan menempatkan 6 tablet yang akan diuji pada 6 tabung terpisah pada *Dissolution Apparatus* yang telah berisi medium cair tertentu sesuai spesifikasi monografi dengan volume 900 ml. Suhu medium cair tersebut dipertahankan pada kisaran $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Instrumen *Dissolution Apparatus* kemudian dioperasikan dengan kecepatan putaran tertentu dan waktu tertentu sesuai spesifikasi monograf. Selama pengoperasian instrumen, dilakukan pengambilan sampel sebanyak 5 ml dengan interval waktu tertentu untuk masing-masing sampel hingga menit tertentu yang telah ditetapkan (Bhusnure *et al.*, 2015). Pengambilan sampel dilakukan pada bagian pertengahan antara permukaan medium cair dengan bagian atas dari *Paddle* dan tidak kurang dari 1 cm dari bagian dinding tabung (USP 35/NF 30 <711>, 2012). Pada setiap proses pengambilan sampel, dilakukan pula penambahan larutan medium cair baru dengan volume 5 ml untuk menggantikan cairan yang berkurang saat pengambilan sampel dilakukan. Seluruh sampel yang diperoleh kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis (Bhusnure *et al.*, 2015). Pengujian dianggap berhasil apabila tablet yang diuji mampu memenuhi kriteria penerimaan yang ditunjukkan pada tabel 2.2.

Tabel 2.1 Jenis Instrumen *Dissolution Apparatus* (Naveen et al., 2013)

Apparatus	Nama	Produk Obat
Apparatus I	<i>Rotating Basket</i>	Tablet
Apparatus II	<i>Paddle</i>	Tablet, Kapsul
Apparatus III	<i>Reciprocating Cylinder</i>	Produk obat lepas lambat
Apparatus IV	<i>Flow Cell</i>	Produk obat yang mengandung obat dengan tingkat kelarutan yang rendah dalam air
Apparatus V	<i>Paddle Over Disc</i>	Produk obat transdermal
Apparatus VI	<i>Cylinder</i>	Produk obat transdermal
Apparatus VII	<i>Reciprocating Disc</i>	Produk obat lepas lambat
Apparatus VIII	(Non-USP/NF)	Produk obat lepas lambat
Apparatus IX	(Non-USP/NF)	Ointment, cream, suppositoria, dan produk obat transdermal

Tabel 2.2 Kriteria Penerimaan dari Uji Disolusi (USP 35/NF 30 <711>, 2012)

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 unit pun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$

2.2.4 *Wetting Time*

Wetting time atau waktu pembasahan merupakan ukuran waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk terbasahkan secara sepenuhnya. Dalam evaluasi tablet, pengukuran terhadap *wetting time* sangat penting untuk dilakukan karena pengukuran tersebut digunakan untuk mensimulasikan pembasahan tablet ketika kontak dengan saliva yang ada pada mulut. Selain itu, nilai *wetting time* juga secara umum berbanding lurus dengan waktu disintegrasi dari tablet, sehingga semakin kecil nilai *wetting time* dari suatu tablet, maka secara umum akan semakin kecil pula waktu yang dibutuhkan oleh tablet tersebut untuk terdisintegrasi (Pabari and Ramtoola, 2012).

Pengukuran nilai *wetting time* dilakukan dengan cara menempatkan tablet yang akan diujikan pada cawan petri dengan nilai diameter tertentu yang telah dilapisi dengan kertas tisu yang dilipat dua kali (pelipatan disesuaikan dengan ukuran cawan petri) dan juga telah berisi medium cair (umumnya air) dengan volume 6 ml. Tablet diletakkan diatas kertas tisu dan dibiarkan untuk mengabsorpsi medium cair hingga seluruh tablet terbasahkan secara sempurna oleh medium cair tersebut. Waktu yang diperlukan oleh tablet untuk terbasahkan secara sempurna kemudian dicatat. Proses pengukuran nilai *wetting time* dilakukan sebanyak 6 kali dengan menggunakan 6 tablet berbeda yang diuji secara terpisah, dan nilai rata-rata *wetting time* dari seluruh tablet kemudian dihitung dan dicatat (Pabari and Ramtoola, 2012; Rane *et al.*, 2012).

2.2.5 Kekerasan Tablet (*Hardness*)

Kekerasan tablet atau *hardness* (dalam U.S. Pharmacopoeia disebut *Tablet Breaking Force*) merupakan pengujian khusus yang menggambarkan

jumlah tekanan atau gaya yang dibutuhkan untuk menghancurkan suatu tablet. Pengujian ini memiliki keterkaitan erat dengan friabilitas, karena masing-masing dari pengujian tersebut ditujukan untuk mengukur daya tahan dan integritas tablet terhadap benturan mekanis yang timbul dalam proses pembuatan, pengemasan, distribusi, hingga kemudian digunakan oleh konsumen (USP 35/NF 30 <1217>, 2012). Sama seperti uji friabilitas, pengujian *hardness* juga menjadi salah satu titik kritis dalam kaitannya dengan bentuk sediaan FDT, karena proses pembuatan FDT pada umumnya menggunakan tekanan pengempaan yang lebih rendah dari tablet biasa untuk meminimalkan waktu disintegrasi, sehingga daya tahan dan integritas FDT juga secara otomatis akan menjadi lebih rendah dibandingkan tablet biasa (Siddiqui *et al.*, 2010; Rahane *et al.*, 2018).

Pengujian *hardness* dilakukan dengan menggunakan instrumen *Hardness Tester*. Tablet ditempatkan diantara 2 pelat pada instrumen dalam posisi kedua pelat menjepit tablet sejajar dengan bidang diameter tablet. Salah satu pelat kemudian digerakkan untuk memberikan tekanan pada tablet hingga tablet patah atau hancur. Nilai tekanan yang diberikan ketika tablet hancur kemudian dicatat. Pengujian dilakukan sebanyak 6 kali dengan menggunakan 6 tablet (USP 35/NF 30 <1217>, 2012). Tidak terdapat persyaratan atau kriteria penerimaan spesifik untuk uji *hardness*. Akan tetapi, untuk sediaan FDT, nilai tekanan antara 3-5 kg/cm² dianggap sebagai nilai yang optimal (Nagar *et al.*, 2011).

2.3 SNEDDS

SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) adalah campuran homogen dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan serta bahan aktif yang dapat membentuk nanoemulsi transparan berukuran <100 nm secara spontan saat

dicampurkan dengan air melalui agitasi ringan (Soni *et al.*, 2014; Savale, 2015). SNEDDS adalah salah satu bentuk sistem penghantaran obat yang dimanfaatkan untuk meningkatkan kelarutan obat di dalam air, terutama untuk obat-obat dari BCS kelas II dan IV yang bersifat hidrofobik. SNEDDS dapat meningkatkan kelarutan obat di dalam air karena SNEDDS memiliki komponen minyak yang dapat melarutkan obat tersebut, serta memiliki komponen surfaktan dan ko-surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air, sehingga obat yang terlarut dalam minyak pada SNEDDS juga secara otomatis akan terlarut di dalam air (Gupta *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2016).

Selain meningkatkan kelarutan dalam air, penggunaan SNEDDS dalam sistem penghantaran obat juga dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas obat. Hal ini disebabkan karena SNEDDS memiliki kemampuan untuk menghindarkan obat dari *hepatic first pass metabolism*. Kemampuan ini didasari oleh efek yang ditimbulkan SNEDDS terhadap saluran pencernaan. Ketika berada di dalam saluran pencernaan, SNEDDS dapat merangsang pelepasan garam-garam empedu yang mengubah SNEDDS menjadi kilomikron, yaitu suatu lipoprotein berukuran besar yang terbentuk dari hasil penggabungan antara kolesterol dan trigliserida. Pelepasan garam empedu tersebut terjadi akibat respon saluran pencernaan terhadap keberadaan komponen-komponen penyusun SNEDDS, yaitu minyak dan ko-surfaktan yang tersusun dari banyak rantai asam lemak. Ukuran kilomikron yang cukup besar (75-600 nm) membuat kilomikron lebih banyak diabsorpsi melalui saluran limfatik yang sirkulasinya tidak melewati hati, sehingga obat yang ada di dalam SNEDDS akan terhindari dari *hepatic first pass metabolism* (Cherniakov *et al.*, 2015; Chatterjee *et al.*, 2016). Berdasarkan kelebihan-kelebihan tersebut, SNEDDS dapat menjadi sistem penghantaran obat

yang baik untuk digunakan terhadap obat dengan kelarutan rendah dalam air serta obat dengan permasalahan bioavailabilitas akibat *hepatic first pass metabolism*.

Kombinasi antara FDT dan SNEDDS merupakan kombinasi antara bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat yang dapat menjadi salah satu terobosan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air serta menghadirkan proses disintegrasi cepat yang dapat mempercepat absorpsi obat (Sri *et al.*, 2012; Rahman and Muhajid, 2018). Selain menjadi terobosan, kombinasi ini juga dapat digunakan untuk mengatasi beberapa kelemahan dari SNEDDS, yaitu tidak efektif dalam penyimpanan, memiliki tingkat kestabilan yang sangat bergantung pada temperatur dan pH, serta memiliki komponen minyak yang dapat teroksidasi dan mempengaruhi kestabilan SNEDDS (Bhanshe and Shah, 2016; Kuruvila *et al.*, 2017). Dengan demikian, kombinasi antara FDT dan SNEDDS dapat menjadi salah satu pilihan yang dapat dipertimbangkan dalam perancangan pembuatan sediaan obat di masa depan.

2.4 Solid-SNEDDS

Solid-SNEDDS merupakan bentuk solidifikasi atau pepadatan dari SNEDDS yang digunakan sebagai tahapan intermediet (tahapan antara) dalam kombinasi antara FDT dan SNEDDS. Tahapan Solid-SNEDDS ini dilakukan dengan tujuan untuk mengubah SNEDDS menjadi bentuk padat dan kering sehingga dapat dicampurkan dengan bahan-bahan penyusun FDT (Shukla *et al.*, 2016).

Proses pembentukan Solid SNEDDS dari SNEDDS dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, yaitu *Adsorption to Solid Carrier*, *Pelletization*, *Spray Drying*, *Spray Cooling*, dan *Supercritical Fluid* (Shukla *et al.*,

2016). Diantara seluruh metode tersebut, metode *Adsorption to Solid Carrier* menjadi metode yang paling banyak digunakan karena mudah untuk dilakukan, tidak membutuhkan peralatan khusus, murah, mudah untuk dioptimasi, dapat diterapkan dalam skala industri, serta tetap dapat mempertahankan kestabilan dari SNEDDS (Bhagwat and D'Souza, 2012; Tanvi *et al.*, 2016). Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan SNEDDS dengan bahan padat khusus sebagai *carrier* dengan nilai rasio tertentu yang dapat mengadsorpsi SNEEDS. Proses pencampuran dilakukan hingga terbentuk campuran yang bersifat homogen. Setelah itu campuran kemudian dapat dikeringkan menggunakan oven pada suhu tertentu untuk memperoleh serbuk Solid-SNEDDS kering. Penambahan *carrier* secara umum tidak mengganggu ataupun merusak kestabilan dari SNEDDS (Shukla *et al.*, 2016; Ali and Hussein, 2017).

Bahan padat yang umum digunakan sebagai *carrier* dalam metode *Adsorption to Solid Carrier* adalah bahan-bahan dengan daya adsorpsi tinggi seperti silika, silikat, magnesium trisilikat, magnesium hidroksida, talcum, crospovidone, *cross-linked carboxy methyl cellulose sodium*, dan *cross-linked poly methyl metacrylate*. Berdasarkan studi evaluasi oleh Shukla *et al.* (2016), diketahui bahwa bahan silika memiliki efek adsorpsi yang paling baik dari seluruh bahan *carrier* tersebut. Bahan silika yang umum digunakan sebagai *carrier* adalah *Aerosil-200 (Silicon Dioxide)*. Selain memiliki efek adsorpsi yang baik, *Aerosil-200* juga memiliki sifat alir yang baik serta relatif murah dan mudah untuk diperoleh.

2.5 Evaluasi Solid-SNEDDS

2.5.1 Sudut Istirahat (*Angle of Repose*)

Pengukuran nilai sudut istirahat merupakan salah satu pengukuran yang umum digunakan untuk mengevaluasi sifat alir dari suatu serbuk. Sifat alir merupakan suatu karakteristik yang menggambarkan tingkat kohesivitas dari serbuk. Kohesivitas pada suatu serbuk disebabkan oleh timbulnya gaya tarik-menarik berupa gaya *Van der Waals* dan gaya elektrostatik antara suatu partikel serbuk dengan partikel serbuk lainnya. Intensitas dari masing-masing gaya tarik-menarik ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yang paling utama adalah faktor ukuran dan bentuk dari partikel serbuk. Apabila intensitas gaya tarik-menarik ini memiliki nilai yang tinggi, maka hal ini akan dapat membuat partikel serbuk menjadi terikat satu-sama lain dan menyebabkan serbuk tersebut menjadi sulit untuk mengalir (Ogata, 2018). Serbuk yang sulit mengalir akan menjadi sulit untuk diproses lebih lanjut ke dalam bentuk sediaan lain seperti tablet, sebab proses pencetakan tablet harus dilakukan dengan memasukkan serbuk ke dalam wadah khusus pencetak tablet yang disebut *die*. Apabila serbuk tidak dapat mengalir dengan baik, maka serbuk tidak akan dapat memasuki *die* dalam jumlah yang akurat sehingga akan mempengaruhi bobot akhir, kekerasan, dan kandungan bahan aktif dari tablet. Oleh sebab itu, evaluasi sifat alir melalui pengukuran sudut istirahat harus dilakukan untuk memastikan bahwa serbuk yang akan diproses menjadi tablet memiliki tingkat kohesivitas yang minimal sehingga mudah untuk dituang ke dalam *die* dan dapat menghasilkan tablet dengan spesifikasi yang sesuai (Shah *et al.*, 2008).

Pada pengukuran sudut istirahat, gaya tarik-menarik antar partikel dalam suatu serbuk akan dibandingkan secara relatif terhadap gaya gravitasi. Hal ini

dilakukan dengan cara menuangkan serbuk melalui corong dengan ukuran tertentu ke atas suatu bidang datar dengan jarak 2-4 cm. Serbuk yang dituangkan dengan cara ini akan membentuk suatu gundukan yang ekuivalen dengan bentuk kerucut yang memiliki nilai jari-jari alas kerucut dan tinggi kerucut sesuai dengan ilustrasi pada gambar 2.4. Sudut istirahat yang terbentuk dari kerucut tersebut kemudian dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut (USP 35/NF 30 <1174>, 2012):

$$\tan (\theta) = h/r \dots\dots\dots \text{(Persamaan 2.1)}$$

Keterangan :

θ = Nilai sudut

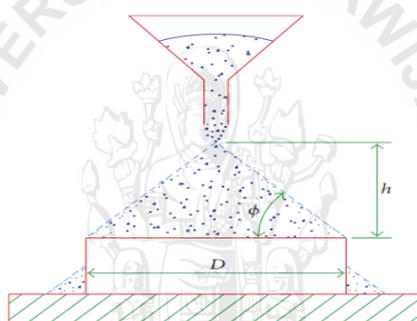
h = Tinggi kerucut

r = Jari-jari alas kerucut

Apabila serbuk yang diukur memiliki gaya tarik-menarik antar partikel yang lebih tinggi dibandingkan gaya gravitasi, maka serbuk tersebut akan berkumpul menjadi satu membentuk kerucut dengan sudut istirahat yang curam. Akan tetapi, apabila serbuk yang diukur tersebut memiliki gaya tarik-menarik antar partikel yang lebih rendah dibandingkan gaya gravitasi, maka serbuk tersebut akan menyebar membentuk kerucut dengan sudut istirahat yang landai. Dengan kata lain, semakin tinggi gaya tarik menarik yang timbul diantara partikel-partikel serbuk, maka sudut istirahat yang dihasilkan dari serbuk tersebut akan menjadi semakin curam (Ali and Hussein, 2017). Interpretasi terhadap nilai sudut istirahat yang dihasilkan oleh suatu serbuk terhadap sifat alirnya ditampilkan dalam tabel 2.3.

Tabel 2.3 Interpretasi Nilai Sudut Istirahat (USP 35/NF 30 <1174>, 2012)

No.	Sudut Istirahat (°)	Karakteristik Aliran
1	25-30	Sangat baik sekali
2	31-35	Sangat baik
3	36-40	Baik
4	41-45	Cukup
5	46-55	Buruk
6	56-65	Sangat buruk
7	>65	Sangat sangat buruk



Gambar 2.4 Ilustrasi Pengukuran Nilai Sudut Istirahat (Campos and Ferreira, 2013)

2.5.2 Bulk Density dan Tapped Density

Pengukuran nilai densitas merupakan pengukuran yang dilakukan untuk mengetahui perbandingan antara massa dan volume dari suatu serbuk, sekaligus juga digunakan untuk memperkirakan sifat alir dari suatu serbuk. Secara umum terdapat 2 jenis pengukuran densitas yang dilakukan terhadap suatu serbuk, yaitu *bulk density* dan *tapped density*. *Bulk density* (atau disebut juga dengan *apparent density*) merupakan perbandingan antara total massa dan total volume dari suatu serbuk termasuk udara (ruang kosong) dan air yang ada dalam serbuk tersebut,

sedangkan *tapped density* (atau disebut juga dengan *true density*) merupakan perbandingan antara massa dan volume dari suatu serbuk tanpa memasukkan udara dan air yang ada pada serbuk tersebut ke dalam pengukuran (Qiu *et al.*, 2015). Dengan kata lain, *bulk density* merupakan pengukuran densitas serbuk secara langsung tanpa melalui perlakuan khusus, sedangkan *tapped density* merupakan pengukuran densitas serbuk yang dilakukan dengan perlakuan khusus berupa penghilangan udara dan air pada serbuk sebelum serbuk tersebut diukur.

Pengukuran *bulk density* terbagi ke dalam 2 kategori pengukuran, yaitu pengukuran partikel tunggal dan pengukuran partikel majemuk. Pengukuran partikel tunggal hanya melibatkan pengukuran terhadap satu partikel dan dilakukan untuk mengukur volume partikel padat, volume air, dan volume udara internal pada partikel tunggal tersebut, sedangkan pengukuran partikel majemuk dilakukan terhadap lebih dari satu partikel dan dilakukan untuk mengukur volume partikel padat, volume air, volume udara internal pada setiap partikel, dan volume udara antar partikel. Pada proses evaluasi serbuk, pengukuran *bulk density* yang dilakukan adalah pengukuran partikel majemuk. Pengukuran dilakukan dengan menempatkan serbuk dengan massa 2 gram ke dalam tabung dengan volume 10 ml. Volume yang terbaca tepat setelah serbuk menempati tabung kemudian dicatat. Nilai *bulk density* lalu dapat diperoleh dengan menggunakan rumus (USP 35/NF 30 <616>, 2012):

$$\rho = m/v \dots \dots \dots \text{(Persamaan 2.2)}$$

Keterangan :

m = Massa serbuk

v = Volume serbuk

Pengukuran *tapped density* dilakukan dengan terlebih dahulu menghilangkan volume air dan udara (ruang kosong) yang ada pada serbuk. Volume air dapat dihilangkan melalui proses pengeringan serbuk menggunakan oven dengan nilai suhu tertentu. Setelah serbuk kering diperoleh, serbuk tersebut kemudian dimasukkan ke dalam tabung dengan volume 10 ml. Serbuk di dalam tabung tersebut kemudian diketuk-ketukkan (proses *tapping* atau *grounding*) sebanyak 300 kali dengan interval waktu 1 detik untuk menghilangkan volume udara dan pori-pori udara yang ada di antara partikel serbuk. Volume yang terbaca tepat setelah proses pengetukan kemudian dicatat. Nilai *tapped density* lalu dapat diperoleh dengan menggunakan rumus yang sama dengan rumus untuk perhitungan nilai *bulk density* (USP 35/NF 30 <616>, 2012).

2.5.3 *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio*

Compressibility index dan *Hausner's ratio* merupakan evaluasi khusus selain evaluasi sudut istirahat yang digunakan untuk memperkirakan sifat alir dan kohesivitas dari serbuk. Berbeda dengan evaluasi sudut istirahat yang memperkirakan sifat alir melalui pengukuran besar sudut secara langsung, evaluasi *compressibility index* dan *Hausner's ratio* dilakukan melalui perhitungan dengan menggunakan data dari pengukuran *bulk density* dan *tapped density*. Rumus yang digunakan dalam perhitungan *compressibility index* dan *Hausner's ratio* masing-masing adalah sebagai berikut (USP 35/NF 30 <1174>, 2012):

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \left(\frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \right) \dots\dots\dots \text{(Persamaan 2.3)}$$

Keterangan :

ρ_{tapped} = nilai *tapped density*

ρ_{bulk} = nilai *bulk density*

$$\text{Hausner's ratio} = \left(\frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \right) \dots \dots \dots \text{(Persamaan 2.4)}$$

Keterangan :

ρ_{tapped} = nilai *tapped density*

ρ_{bulk} = nilai *bulk density*

Selain digunakan untuk memperkirakan sifat alir, perhitungan *compressibility index* dan *Hausner's ratio* juga dapat digunakan untuk memperkirakan daya kompresibilitas dari suatu serbuk ketika dipadatkan ke dalam bentuk tablet. Interpretasi terhadap hasil perhitungan dari *compressibility index* dan *Hausner's ratio* ditampilkan dalam tabel 2.4 dan 2.5.

Tabel 2.4 Interpretasi Nilai *Compressibility Index* (USP 35/NF 30 <1174>, 2012)

<i>Compressibility Index</i> (%)	Karakteristik Aliran
≤10	Sangat baik sekali
11-15	Sangat baik
16-20	Baik
21-25	Cukup
26-31	Buruk
32-37	Sangat buruk
>38	Sangat sangat buruk

**Tabel 2.5 Interpretasi Nilai *Hausner's Ratio*
(USP 35/NF 30 <1174>, 2012)**

<i>Hausner's Ratio</i> (%)	Karakteristik Aliran
1.00-1.11	Sangat baik sekali
1.12-1.18	Sangat baik
1.19-1.25	Baik
1.26-1.34	Cukup
1.35-1.45	Buruk
1.46-1.59	Sangat buruk
>1.60	Sangat sangat buruk

2.6 Nifedipin

Nifedipin merupakan obat dari golongan *Calcium Channel Blocker* Dihidropiridin yang banyak digunakan untuk mengatasi penyakit hipertensi dan *Angina Pectoris*. Nifedipin bekerja dengan cara menghambat pemasukan ion kalsium (Ca^{2+}) ke dalam sel. Ion kalsium merupakan salah satu ion penting yang berperan dalam pembentukan potensial aksi dan proses depolarisasi dari sel, sekaligus juga berperan dalam menginduksi terjadinya proses kontraksi dari sel. Oleh karena menghambat jalur masuk ion kalsium, maka nifedipin dan obat golongan *Calcium Channel Blocker* lainnya memiliki efek yang signifikan terhadap jaringan dan sel yang bergantung pada ion kalsium dalam menciptakan potensial aksi, depolarisasi, dan kontraksi, yaitu jaringan dan sel otot polos pembuluh darah, otot jantung, dan sel pada daerah SA (Sinoatrial) dan AV (Atrioventrikular) node yang menjadi *pacemaker* pada jantung (Sweetman, 2009).

Nifedipin memiliki rumus kimia $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ dan berat molekul 346,339 gram/mol, dengan nama IUPAC dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. Nifedipin memiliki karakteristik fisik berupa

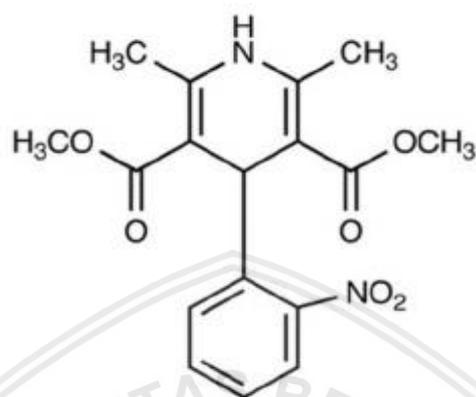
serbuk atau kristal padat berwarna kuning, tidak berbau dan tidak berasa, dengan nilai titik lebur 173°C, nilai logP 2,20, dan memiliki kelarutan yang rendah dalam air sebesar 5,9 mg/L pada suhu 25°C (Pubchem, 2018). Berdasarkan tingkat kelarutan yang rendah dalam air tersebut, nifedipin digolongkan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II (Sachan *et al.*, 2009; Chavda *et al.*, 2010).

Selain memiliki permasalahan pada kelarutan dalam air, nifedipin juga memiliki permasalahan berupa penurunan bioavailabilitas (45-75%) akibat efek *Hepatic First Pass Metabolism* Sweetman, 2009; Pubchem, 2018). *Hepatic first pass metabolism* merupakan proses metabolisme yang difasilitasi oleh enzim-enzim tertentu pada hati terhadap obat yang diabsorpsi pada saluran pencernaan yang bertujuan untuk mengubah obat tersebut ke dalam bentuk senyawa lain (Lüllmann *et al.*, 2005). Dalam konteks nifedipin, proses *hepatic first pass metabolism* difasilitasi oleh enzim CYP450 famili CYP3A4 yang memetabolisme nifedipin menjadi dihidronifedipin, sehingga menyebabkan nilai bioavailabilitas nifedipin berkurang secara signifikan (Pubchem, 2018).

Permasalahan terakhir dari nifedipin adalah penggunaannya sebagai obat antihipertensi. Hipertensi umumnya timbul pada pasien dengan mayoritas usia diatas 40-45 tahun. Dengan demikian, populasi pasien yang mengonsumsi nifedipin secara umum adalah pasien geriatrik yang memiliki kemungkinan untuk mengalami kesulitan dalam menelan obat.

Berdasarkan seluruh permasalahan tersebut, nifedipin dapat menjadi model obat yang sesuai untuk dimasukkan ke dalam kombinasi FDT dan SNEDDS untuk menggambarkan kemampuan dari kombinasi tersebut dalam meningkatkan

kelarutan nifedipin dalam air serta menghadirkan proses disintegrasi cepat bagi nifedipin.



Gambar 2.5 Struktur Kimia Nifedipin (Mennickent *et al.*, 2012)

2.7 Tinjauan Bahan

2.7.1 Aerosil-200

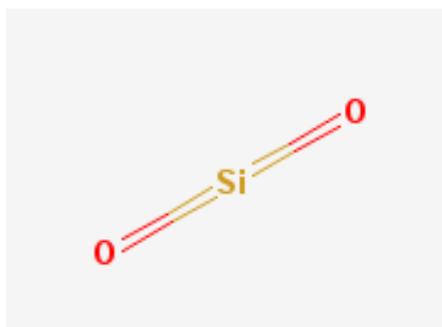
Berikut adalah deskripsi bahan Aerosil-200 (MSDS, 2013; Pubchem, 2018):

Pemerian : Bubuk transparan hingga berwarna abu-abu, tidak berbau, bersifat amorf.

Nama lain : *Silicon Dioxide, Amorphous Fumed Silica, Quartz*

Nama kimia : *Silicon Dioxide*

Struktur Kimia :



Gambar 2.6 Struktur kimia Aerosil-200 (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : SiO_2

- Bobot molekul : 60,083 gram/mol
- Kelarutan : Tidak larut dalam air
- Titik didih/Titik lebur : 2230°C/1710-1713°C
- Densitas : 2,2-2,6 gram/cm³ pada suhu 25°C
- Stabilitas : Stabil
- Inkompatibilitas : -

2.7.2 Croscarmellose Sodium

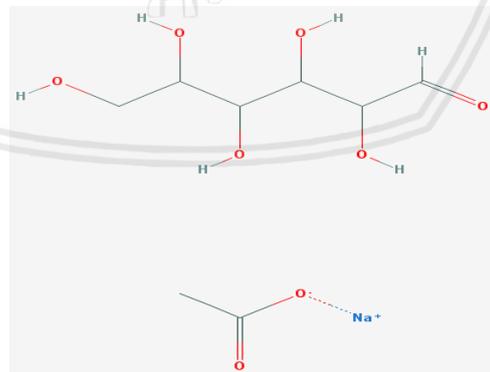
Berikut adalah deskripsi bahan Croscarmellose Sodium (Rowe *et al.*, 2009; Pubchem, 2018):

Pemerian : Bubuk putih hingga abu-abu putih, halus, mengalir secara bebas, dan tidak berbau.

Nama lain : Cross-Linked Carboxymethylcellulose Sodium, Aquacel, Aquaplast, CMC Powder

Nama kimia : Sodium;2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal;acetate

Struktur kimia :



Gambar 2.7 Struktur kimia Croscarmellose Sodium (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : C₈H₁₅NaO₈

Bobot molekul : 262,19 gram/mol

Kelarutan : Tidak larut dalam air, aseton, etanol, dan toluena

Titik didih/Titik lebur : -/-

Densitas : 1,543 gram/cm³

Stabilitas : Stabil terhadap bahan higroskopis

Inkompatibilitas : Kemampuan disintegrasi menurun apabila dicampurkan dengan sorbitol, tidak kompatibel dengan asam kuat, besi, aluminium, zink, dan merkuri.

2.7.3 Mannitol

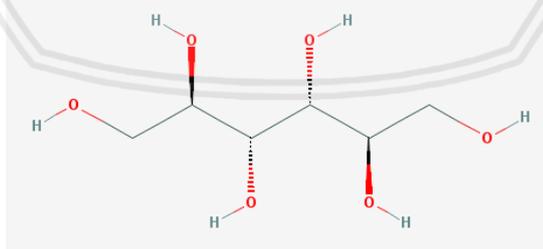
Berikut adalah deskripsi bahan Mannitol (Rowe *et al.*, 2009; Pubchem, 2018)

Pemerian : Bubuk kristal berwarna putih, tidak berbau, mengalir secara bebas, memiliki rasa manis dengan tingkat kemanisan sama seperti glukosa dan setengah dari sukrosa, serta menciptakan sensasi sejuk di mulut.

Nama lain : D-Mannitol, Mannite, Osmitol

Nama kimia : D-Mannitol

Struktur kimia :



Gambar 2.8 Struktur kimia Mannitol (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : C₆H₁₄O₆

Bobot molekul : 182,172 gram/mol

Kelarutan : 1 gram mannitol larut dalam 5,5 ml air

Titik didih/Titik lebur : 290-295°C/166-168°C

Densitas : 1,489 gram/cm³ pada suhu 25°C

Stabilitas : Stabil dalam kondisi kering dan dalam larutan

Inkompatibilitas : Dapat membentuk kompleks dengan logam aluminium, tembaga, dan besi.

2.7.4 Microcrystalline Cellulose

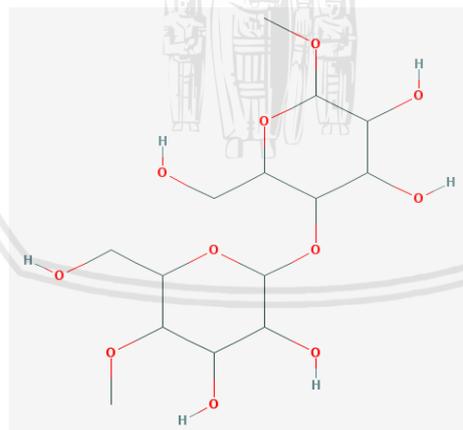
Berikut adalah deskripsi bahan Microcrystalline Cellulose (Rowe *et al.*, 2009; Pubchem, 2018):

Pemerian : Bubuk kristal putih, tidak berbau, tidak berasa, terdiri dari partikel berpori.

Nama lain : Avicel PH, *Cellulose gel*

Nama kimia : Cellulose

Struktur kimia :



Gambar 2.9 Struktur kimia Microcrystalline Cellulose (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : (C₆H₁₀O₅)_n

Bobot molekul : 36.000, dimana n = 220

Kelarutan : Tidak larut dalam air, sedikit larut dalam 5% larutan natrium hidroksida b/v.

Titik didih/Titik larut : $-260-270^{\circ}\text{C}$

Densitas : $1,512-1,668 \text{ gram/cm}^3$

Stabilitas : Stabil

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat

2.7.5 Talc

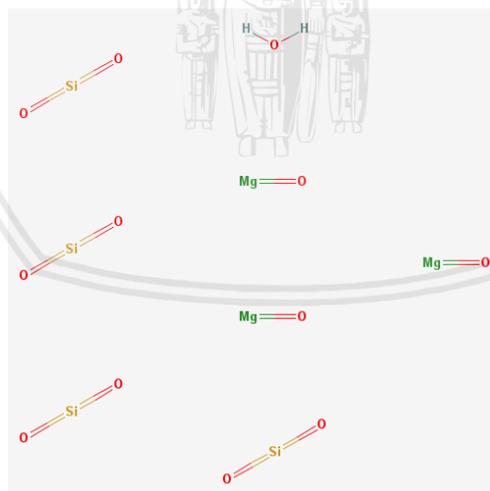
Berikut adalah deskripsi bahan Talc (Rowe *et al.*, 2009; Pubchem, 2018):

Pemerian : Bubuk kristal putih hingga putih keabuan, tidak berbau, halus, lembut, dan bersifat adhesif terhadap kulit.

Nama lain : Magnesium Silikat Hidrat, *Talcum*, Magnesium Hidrogen Metasilikat, *Dioxosilane Oxomagnesium Hydrate*

Nama kimia : *Talcum*

Struktur kimia :



Gambar 2.10 Struktur kimia Talc (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : $\text{Mg}_3(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2$

Bobot molekul : $379,259 \text{ gram/mol}$

Kelarutan : Tidak larut dalam air, larutan asam maupun basa, dan pelarut organik

Titik didih/Titik lebur : -/900-1000°C

Densitas : 2,7 gram/cm³

Stabilitas : Stabil

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan senyawa amonium kuarterner.

2.7.6 Magnesium Stearate

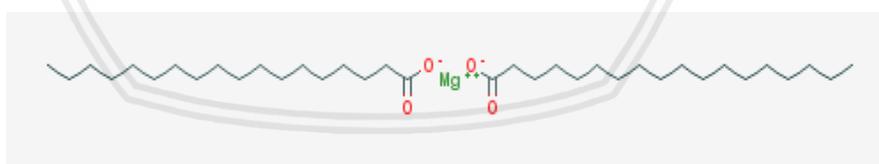
Berikut adalah deskripsi bahan Magnesium Stearate (Rowe *et al.*, 2009; Pubchem, 2018):

Pemerian : Bubuk halus, lembut, berwarna putih terang, memiliki aroma lemah seperti asam stearat.

Nama lain : Magnesium Octadecanoate, Magnesium salt, magnesium distearate

Nama kimia : Magnesium stearat

Struktur kimia :



Gambar 2.11 Struktur kimia Magnesium Stearate (Pubchem, 2018)

Rumus molekul : C₃₆H₇₀MgO₄

Bobot molekul : 591,257 gram/mol

Kelarutan : 0,004 gram magnesium stearat larut dalam 100 ml air pada suhu 25°C

Titik didih/Titik lebur : -/88°C

Densitas : 1,02 gram/cm³

Stabilitas : Stabil

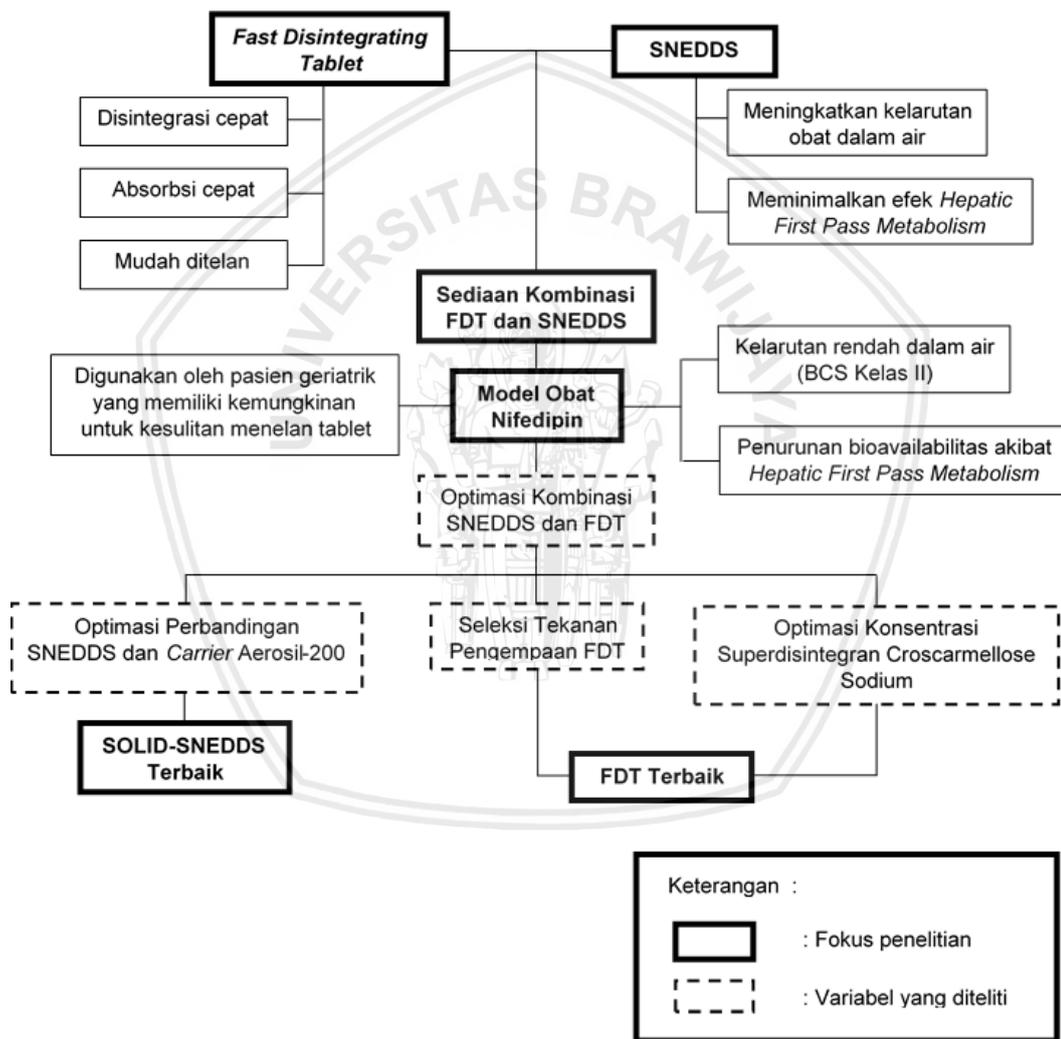
Inkompatibilitas : Inkompatibel terhadap asam kuat, basa, garam besi, dan agen pengoksidasi kuat. Tidak dapat digunakan bersama produk yang mengandung aspirin, vitamin, dan garam alkaloid.



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

FDT merupakan bentuk sediaan tablet khusus yang memiliki kemampuan dalam menciptakan proses disintegrasi cepat, sehingga dapat membantu absorpsi cepat bagi obat sekaligus memudahkan pasien dalam menelan obat. Kemampuan unik yang dimiliki oleh FDT membuat FDT menjadi kandidat bentuk sediaan yang baik untuk dikombinasikan dengan berbagai sistem penghantaran obat. Salah satu sistem penghantaran obat yang berpotensi untuk dikombinasikan dengan FDT adalah SNEDDS. SNEDDS sebagai sistem penghantaran obat berbasis lipid memiliki kemampuan dalam meningkatkan kelarutan obat dalam air sekaligus meminimalkan efek *Hepatic First Pass Metabolism* terhadap obat. Apabila dikombinasikan, FDT dan SNEDDS akan dapat menjadi salah satu terobosan dalam menciptakan sistem yang dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air sekaligus menghadirkan disintegrasi cepat bagi obat.

Model obat yang digunakan dalam kombinasi FDT dan SNEDDS adalah Nifedipin. Nifedipin dipilih sebagai model obat pada kombinasi sediaan ini karena nifedipin memiliki tingkat kelarutan yang rendah dalam air (BCS Kelas II), memiliki penurunan bioavailabilitas akibat efek *Hepatic First Pass Metabolism*, serta umum digunakan oleh pasien geriatrik yang memiliki kemungkinan untuk kesulitan menelan tablet.

Pada pembuatan kombinasi FDT dan SNEDDS, fokus diarahkan pada optimasi SNEDDS dalam bentuk Solid-SNEDDS, seleksi tekanan pengempaan FDT, serta optimasi formula FDT. Optimasi SNEDDS dalam bentuk Solid-SNEDDS dilakukan sebagai tahapan intermediet untuk mengubah SNEDDS ke dalam bentuk padat agar dapat dicampur dengan bahan FDT. Optimasi dilakukan terhadap rasio antara SNEDDS dan *Carrier* Aerosil-200. Masing-masing Solid-SNEDDS yang dihasilkan dari setiap rasio akan dievaluasi menggunakan

pengukuran sudut istirahat, *bulk* dan *tapped density*, *compressibility index*, dan *Hausner's ratio*. Solid-SNEDDS dengan hasil evaluasi terbaik kemudian akan dicampurkan dengan bahan-bahan FDT dengan komposisi sesuai dengan formula FDT yang telah ditentukan. Mengacu pada penelitian dari Rahman dan Muhajid (2018), Solid-SNEDDS dengan sifat alir yang baik dapat dihasilkan pada nilai rasio SNEDDS : Aerosil-200 1:2. Selain itu, berdasarkan pada penelitian Bhagwat dan D'Souza (2012) serta Motawea *et al.*, (2016), Solid-SNEDDS juga dapat dibuat dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 1:1. Berdasarkan hal tersebut, rasio 1:1 dan 1:2 dijadikan sebagai acuan awal dalam optimasi rasio SNEDDS dan Aerosil-200.

Pada pembuatan FDT, proses optimasi difokuskan pada seleksi tekanan pengempaan dan optimasi konsentrasi superdisintegran Croscarmellose Sodium. Seleksi tekanan pengempaan dilakukan untuk memperoleh nilai tekanan yang dapat menghasilkan FDT yang tidak terlalu keras sehingga mampu terdisintegrasi cepat, namun tetap mampu mempertahankan integritas FDT sehingga tidak menjadi rapuh dan mudah patah. Optimasi formula FDT dilakukan dengan fokus untuk menentukan nilai persentase Croscarmellose Sodium yang dapat menghasilkan FDT dengan karakteristik terbaik berdasarkan evaluasi waktu disintegrasi, friabilitas, disolusi, *hardness*, dan *wetting time* sebagai parameter utama, serta evaluasi keseragaman bobot, ukuran, dan kandungan obat sebagai parameter tambahan. Berdasarkan pada rentang persentase umum penggunaan Croscarmellose Sodium pada sediaan tablet sebesar 0,5-5% (Rowe *et al.*, 2009), diperkirakan bahwa rentang persentase 4-5% akan dapat menghasilkan FDT dengan waktu disintegrasi, *wetting time*, dan disolusi yang paling cepat, sekaligus dapat tetap mempertahankan nilai friabilitas dan *hardness* pada rentang yang dapat diterima.

3.2 Hipotesis Penelitian

- 1) Solid-SNEDDS dengan karakteristik terbaik dapat dihasilkan pada rasio dengan nilai Aerosil-200 lebih dari atau sama dengan nilai SNEDDS (1:1 dan 1:2).
- 2) FDT dengan karakteristik terbaik dapat dihasilkan oleh formula dengan konsentrasi Croscarmellose Sodium antara 4-5%



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan dari penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang ditujukan untuk menganalisis hubungan sebab-akibat antar variabel melalui pengujian hipotesis. Dalam penelitian dilakukan optimasi formula untuk mendapatkan formula optimal yang memiliki karakteristik terbaik.

4.2 Variabel Penelitian

Variabel penelitian meliputi:

a) Variabel bebas

Variasi rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada optimasi Solid-SNEDDS serta variasi konsentrasi superdisintegrans *Croscarmellose Sodium* pada optimasi FDT.

b) Variabel terikat

Karakteristik Solid-SNEDDS meliputi sudut istirahat, *bulk* dan *tapped density*, *compressibility index*, dan *Hausner's ratio*, serta karakteristik FDT meliputi waktu disintegrasi, friabilitas, disolusi, *hardness*, dan *wetting time*.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari tahun 2019 hingga Juni tahun 2019 di Laboratorium Farmasetika Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan Laboratorium Farmasetika Program Studi

Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang

4.4 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah SNEDDS Nifedipin (Aisy, 2018), *Mannitol*, *Microcrystalline Cellulose*, *Croscarmellose Sodium*, *Talc*, *Magnesium Stearate*, dan Aerosil-200. Seluruh bahan tersebut diperoleh dari PT. Kimia Farma Plant Bandung dengan label *Pharmaceutical Grade*.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan digital (OHAUS Pioneer), jangka sorong, alat uji sifat alir (Flodex P/N 21-101-000), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800, UVmini-1240), Mesin Pengempa Tablet (Single Punch Tablet Press Model TDP, Shanghai Tianhe Pharmaceutical Machinery), *Dissolution Apparatus* (Vision G2 Classic 6™), *Hardness Tester*, dan *Friability Tester* (Charles Ischi AG AE-1 Ver 2.08).

4.5 Definisi Operasional

1. SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) adalah campuran homogen dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan serta bahan aktif yang dapat membentuk nanoemulsi transparan berukuran <100 nm secara spontan saat bercampur dengan air melalui agitasi ringan.
2. Solid-SNEDDS adalah bentuk solidifikasi atau pepadatan dari SNEDDS yang umumnya dibuat untuk mengatasi kelemahan pada SNEDDS.
3. *Adsorption to Solid Carrier* adalah metode pembentukan Solid-SNEDDS yang dilakukan dengan mencampurkan SNEDDS dengan

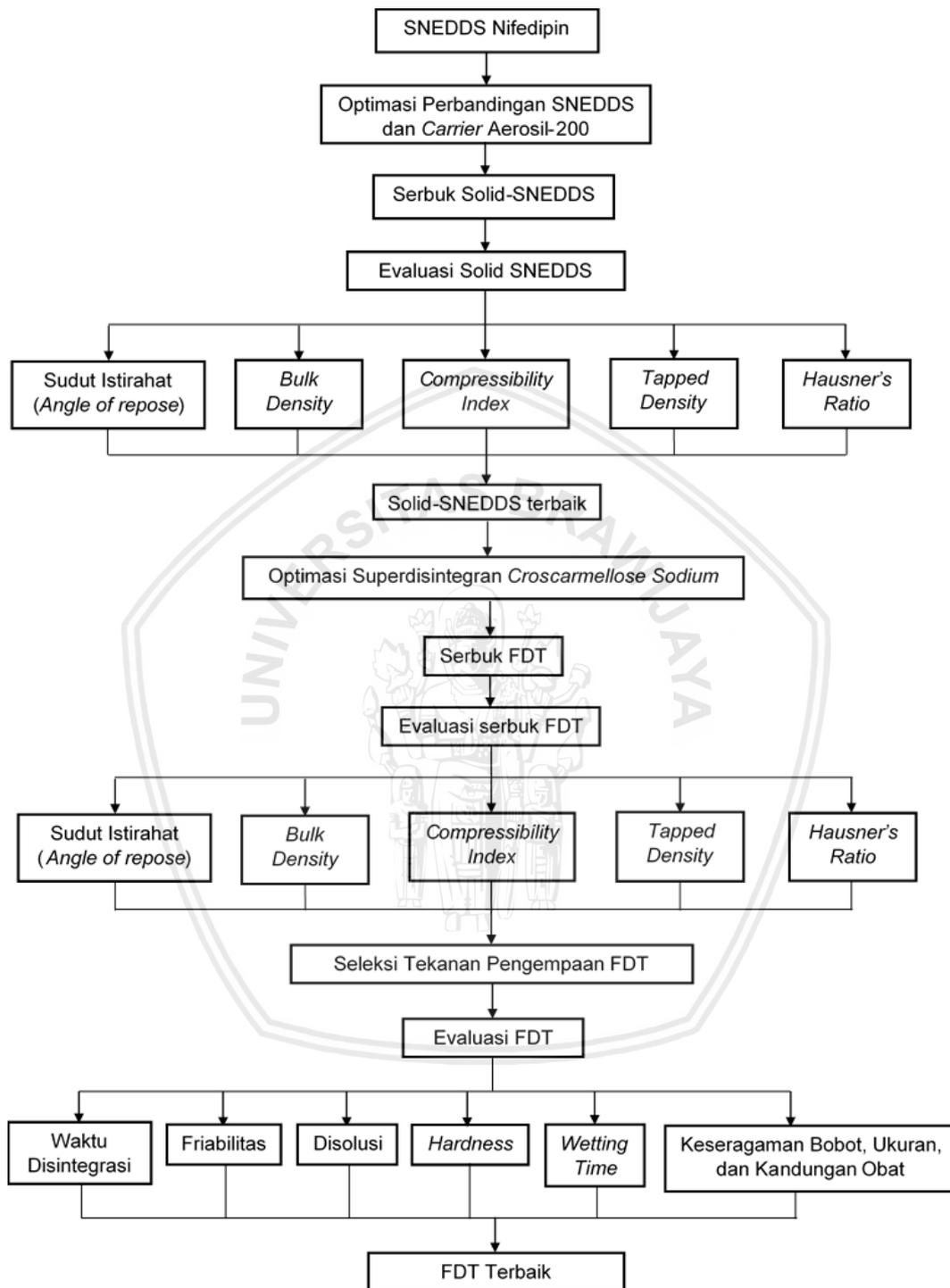
bahan padat khusus yang dapat mengadsorpsi SNEDDS tersebut (*carrier*), sehingga dapat membentuk suatu padatan berupa serbuk.

4. FDT (*Fast Disintegrating Tablet*) adalah bentuk sediaan tablet khusus dengan kandungan bahan aktif tertentu yang dapat terdisintegrasi secara cepat di dalam mulut dalam waktu beberapa detik hingga menit dengan hanya membutuhkan sedikit air.
5. Superdisintegran adalah bahan dalam pembuatan FDT yang digunakan untuk memicu terjadinya proses disintegrasi atau pemecahan tablet dalam lingkungan berair di saluran pencernaan.
6. Kempa langsung (*Direct Compression*) adalah metode pembuatan tablet yang dilakukan dengan melakukan pengempaan langsung menggunakan tekanan tertentu terhadap serbuk campuran dari berbagai bahan untuk membentuk tablet kompak
7. Waktu disintegrasi adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu tablet untuk mengalami proses disintegrasi atau pemecahan secara sempurna di dalam saluran pencernaan.
8. Friabilitas adalah ukuran tingkat ketahanan dari suatu tablet terhadap benturan mekanis yang dialami tablet selama proses pembuatan, pengemasan, distribusi, hingga digunakan oleh konsumen.
9. Disolusi adalah proses pelepasan bahan aktif dari suatu bentuk sediaan solid maupun semisolid di dalam saluran pencernaan dalam jangka waktu tertentu.
10. *Wetting time* adalah ukuran waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk terbasahkan secara sepenuhnya.

11. *Hardness* adalah ukuran nilai tekanan yang menggambarkan daya tahan serta integritas tablet terhadap benturan mekanis.
12. Formula optimal adalah formula yang dapat menghasilkan kombinasi SNEDDS dan FDT dengan karakteristik terbaik.

4.6. Skema Kerja

Proses penelitian ini diawali dengan pembuatan Solid-SNEDDS dari SNEDDS yang telah berisi bahan aktif nifedipin. Pembuatan Solid-SNEDDS dilakukan dengan metode *Adsorption to Solid Carrier* menggunakan Aerosil-200 dengan variasi nilai rasio terhadap SNEDDS. Proses evaluasi kemudian dilakukan terhadap serbuk Solid-SNEDDS yang telah terbentuk, yang meliputi evaluasi sudut istirahat, *bulk density*, *tapped density*, *compressibility index*, dan *Hausner's ratio*. Serbuk Solid-SNEDDS dengan hasil evaluasi terbaik kemudian dicampurkan dengan bahan-bahan FDT menggunakan desain formula yang menitikberatkan pada optimasi konsentrasi superdisintegran Croscarmellose Sodium. Serbuk FDT yang dihasilkan dari proses optimasi kemudian dievaluasi dengan parameter yang sama seperti pada evaluasi serbuk Solid-SNEDDS. Sebagian serbuk FDT digunakan dalam proses seleksi tekanan pengempaan, dan nilai tekanan optimal yang diperoleh digunakan untuk membentuk FDT. Proses evaluasi kemudian dilakukan terhadap FDT yang dihasilkan dari setiap formula, yang meliputi waktu disintegrasi, friabilitas, disolusi, *hardness*, *wetting time*, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan keseragaman kandungan obat. Hasil evaluasi kemudian akan digunakan untuk menentukan sediaan FDT dengan karakteristik terbaik. Seluruh rangkaian penelitian tersebut dicantumkan secara sistematis pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Bagan Skema Kerja Pembuatan Solid-SNEDDS dan FDT dari SNEDDS Nifedipin

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Pembuatan Solid-SNEDDS

Solid-SNEDDS nifedipin dibuat menggunakan metode *Adsorption to Solid Carrier* melalui pencampuran SNEDDS nifedipin dan *Aerosil-200*. SNEDDS nifedipin diteteskan secara perlahan pada *Aerosil-200* yang sebelumnya telah dimasukkan ke dalam wadah dan diaduk hingga homogen menggunakan batang pengaduk. Hasil campuran kemudian dikeringkan pada suhu 40°C didalam oven dan diayak menggunakan ayakan No. 60 untuk menghasilkan Solid-SNEDDS dengan ukuran seragam. Solid-SNEDDS yang diperoleh kemudian ditimbang dan dievaluasi dengan parameter sudut istirahat, *bulk* dan *tapped density*, *compressibility index*, dan *Hausner's ratio* untuk menentukan Solid-SNEDDS dengan karakteristik terbaik (gambar 4.2).

4.7.2 Pembuatan Serbuk FDT

Solid-SNEDDS terbaik yang diperoleh pada tahap sebelumnya dicampurkan dengan eksipien FDT hingga membentuk serbuk FDT homogen. Eksipien yang dicampurkan meliputi pengisi dan pemanis (*Mannitol*), pengikat (*Microcrystalline Cellulose*), *Glidant (Talc)*, lubrikan dan *Anti-Adherent (Magnesium stearate)*, serta superdisintegran (*Croscarmellose Sodium*). Serbuk FDT yang dihasilkan dari proses pencampuran kemudian dievaluasi dengan parameter yang sama seperti evaluasi Solid-SNEDDS (gambar 4.2).

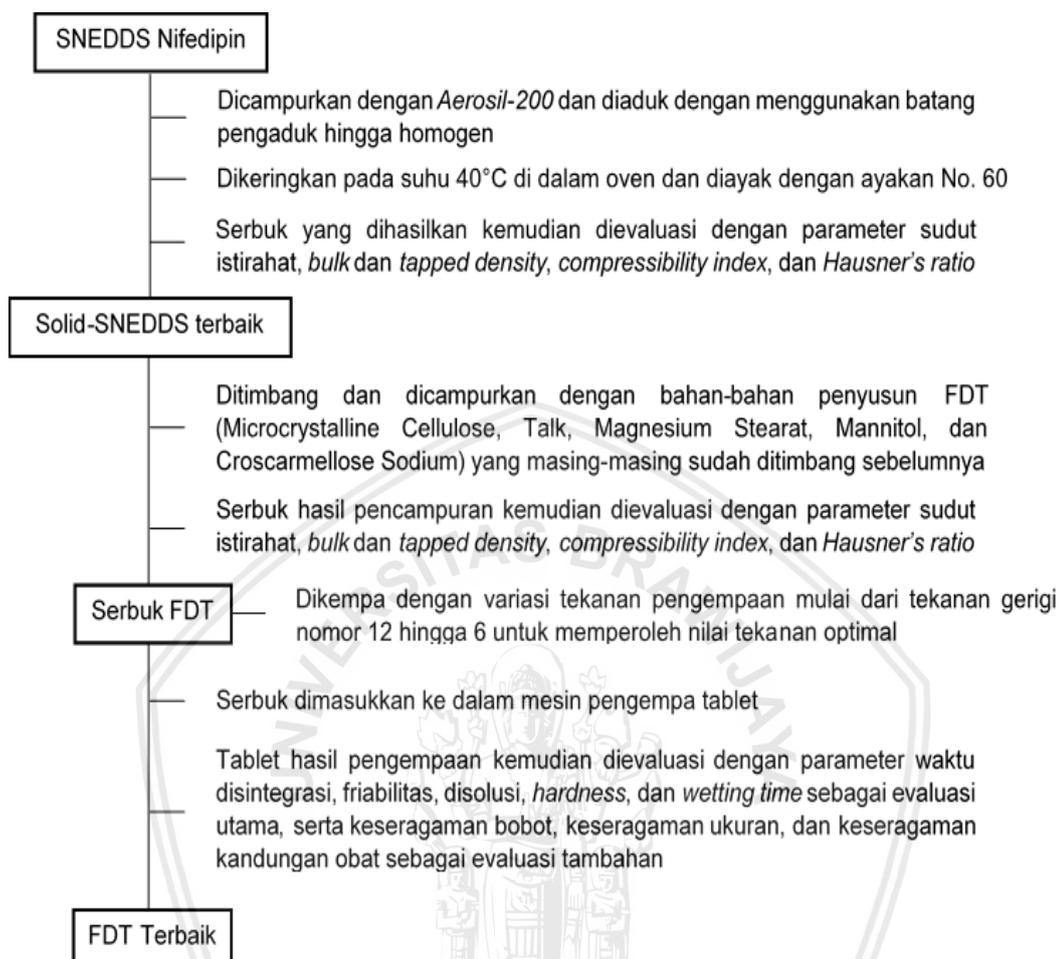
4.7.3 Seleksi Tekanan Pengempaan

Sebagian dari serbuk FDT digunakan dalam proses seleksi tekanan pengempaan. Tekanan pengempaan yang digunakan dalam penelitian ini

diekspresikan dengan satuan nomor gerigi/bilah. Nomor gerigi/bilah yang semakin tinggi akan menghasilkan tekanan yang semakin tinggi, dan begitu pula sebaliknya. Seleksi dilakukan dengan mengempa langsung serbuk FDT menggunakan variasi tekanan dari gerigi nomor 12 hingga 6. Tablet hasil pengempaan dari masing-masing nomor gerigi kemudian diseleksi secara morfologis. Tablet yang lolos secara morfologis kemudian dievaluasi lebih lanjut dengan parameter waktu disintegrasi dan friabilitas. Nomor gerigi yang menghasilkan tablet FDT dengan waktu disintegrasi dan friabilitas terbaik kemudian dipilih dan digunakan sebagai tekanan pengempaan untuk seluruh pembuatan tablet FDT (gambar 4.2).

4.7.4 Pembuatan FDT

Serbuk FDT dari masing-masing formula ditimbang dan dimasukkan ke dalam mesin pengempa tablet untuk menghasilkan FDT. FDT yang diperoleh kemudian dievaluasi dengan parameter waktu disintegrasi, friabilitas, *hardness*, dan *wetting time* sebagai evaluasi utama yang berperan dalam menentukan formula FDT dengan karakteristik terbaik, serta keseragaman ukuran, keseragaman bobot, dan keseragaman ukuran sebagai evaluasi tambahan untuk sediaan tablet secara umum (gambar 4.2).



Gambar 4.2 Bagan Prosedur Pembuatan Solid-SNEDDS dan FDT dari SNEDDS Nifedipin

4.8 Rancangan Formula

4.8.1 SNEDDS

SNEDDS yang digunakan dalam penelitian ini merupakan SNEDDS yang telah dibuat dan diformulasi dari penelitian sebelumnya (Aisy, 2018). SNEDDS tersebut terdiri dari beberapa komponen sebagai berikut: 1) Campuran Croduret 50 SS dan Span 80 sebagai surfaktan serta PEG 400 sebagai ko-surfaktan dengan perbandingan Smix 2:1, 2) *Castor Oil* sebagai fase minyak dengan perbandingan

Smix : fase minyak 9:1, dan 3) Nifedipin sebagai bahan aktif dengan konsentrasi 50 mg nifedipin per mililiter SNEDDS (50 mg/ml). SNEDDS yang digunakan telah melalui serangkaian pengujian yang meliputi uji persen transmisi, ukuran partikel, waktu emulsifikasi, organoleptis, keseragaman kandungan, serta stabilitas, dan merupakan SNEDDS dengan formula dan hasil pengujian terbaik.

4.8.2 Rasio SNEDDS dan Aerosil-200

Rasio antara SNEDDS dan Aerosil-200 yang digunakan dalam pembuatan Solid-SNEDDS dirancang berdasarkan rasio massa (w/w). Penentuan nilai massa Aerosil-200 disesuaikan dengan massa total dari SNEDDS berdasarkan variasi rasio yang telah ditetapkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rasio Massa SNEDDS dan Aerosil-200

SNEDDS	Aerosil-200
1	1
1	2
2	1

4.8.3 Formula FDT

Formula pada pembuatan FDT dirancang dengan berfokus pada optimasi konsentrasi superdisintegran *Croscarmellose Sodium*. Bahan excipien lainnya dari FDT yaitu *Microcrystalline Cellulose*, *Talc*, dan *Magnesium Stearate* digunakan dalam jumlah yang tetap, sedangkan jumlah *Mannitol* yang digunakan disesuaikan untuk mencapai bobot total FDT yang ditetapkan sebesar 500 mg. Masing-masing formula akan dibuat menjadi 80 FDT, sehingga total FDT yang akan dihasilkan adalah 320 FDT (tabel 4.2).

Tabel 4.2 Rancangan Formula FDT

Nama Bahan	Kode Formula			
	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
Croscarmellose Sodium (%)	2	3	4	5
Microcrystalline Cellulose (%)	20	20	20	20
Talc (%)	1	1	1	1
Magnesium Stearate (%)	0,5	0,5	0,5	0,5
Mannitol (mg)	Ad 500			

4.8.4 Rasionalisasi Formula FDT

Pada rancangan formula FDT digunakan beberapa bahan yang meliputi Nifedipin, Croscarmellose Sodium, Microcrystalline Cellulose, Talc, Magnesium Stearate, dan Mannitol. Nifedipin sebagai bahan aktif diperoleh dari SNEDDS yang telah disolidifikasi menjadi Solid-SNEDDS dengan kadar 10 mg per tablet. Nilai kadar tersebut sesuai dengan nilai kadar nifedipin pada tablet konvensional serta sesuai dengan nilai dosis nifedipin pada orang dewasa. Croscarmellose sodium berperan sebagai superdisintegran dan digunakan dalam persentase yang bervariasi dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Croscarmellose Sodium tersebut terhadap karakteristik dari FDT.

Microcrystalline Cellulose digunakan sebagai *binder* yang berfungsi untuk mengikat seluruh campuran serbuk sehingga dapat dikempa menjadi FDT. Berdasarkan Rowe *et al.* (2009), persentase Microcrystalline Cellulose yang dapat digunakan dalam pembuatan tablet melalui kempa langsung adalah berkisar antara 20-90%. Dalam rancangan formula FDT, nilai persentase yang dipilih adalah 20%. Nilai persentase ini dipilih karena dapat meminimalkan efek *binder* dari Microcrystalline Cellulose sehingga FDT yang dihasilkan akan dapat

terdisintegrasi dengan cepat, namun efek *binder* tersebut akan tetap dapat mempertahankan bentuk FDT sehingga FDT yang dihasilkan tidak mudah pecah ataupun hancur (Mor *et al.*, 2016).

Talc digunakan sebagai *glidant* yang berfungsi untuk meningkatkan sifat alir dari seluruh campuran serbuk sehingga dapat mengisi wadah *die* dalam mesin pencetak tablet dalam jumlah yang seragam. Berdasarkan Rowe *et al.* (2009), persentase Talc yang dapat digunakan dalam pembuatan tablet adalah berkisar antara 1-10%. Dalam rancangan formula FDT, nilai persentase yang dipilih adalah 1%. Nilai persentase ini dipilih karena selain memiliki kemampuan sebagai *glidant*, Talc juga memiliki sifat hidrofobik yang dapat menurunkan proses disintegrasi dan disolusi tablet, dan hal ini akan membuat FDT menjadi tidak mampu terdisintegrasi dengan cepat (Jadhav *et al.*, 2013). Oleh karena itu, dalam rancangan formula FDT, persentase Talc yang digunakan adalah persentase terendah yang masih memiliki efek *glidant* yang baik namun dengan efek terhadap penurunan disintegrasi dan disolusi yang minimal.

Magnesium Stearate digunakan sebagai *lubricant* yang berfungsi untuk mengurangi gesekan antara permukaan tablet dengan dinding *die* pada mesin pencetak tablet, serta sekaligus berfungsi sebagai *anti-adherent* untuk mencegah pelekatan permukaan tablet dengan bagian *punch* atas dan bawah dari mesin pencetak tablet. Berdasarkan Rowe *et al.* (2009), persentase Magnesium Stearate yang dapat digunakan dalam pembuatan tablet berkisar antara 0,25-25%. Dalam rancangan formula FDT, nilai persentase yang dipilih adalah 0,5%. Nilai persentase ini dipilih karena Magnesium Stearate juga memiliki sifat hidrofobik sama seperti Talc sehingga dapat menurunkan proses disintegrasi dan disolusi tablet (Li and Wu, 2014). Oleh karena itu, dalam rancangan formula FDT,

persentase Magnesium Stearate yang digunakan adalah 0,5% yang dianggap mampu memberikan efek *lubricant* dan *anti-adherent* yang baik namun dengan efek terhadap penurunan disintegrasi dan disolusi yang minimal.

Mannitol digunakan sebagai *filler* yang berfungsi untuk meningkatkan massa formulasi dan memudahkan proses pengempaan tablet, serta sekaligus berfungsi sebagai *sweetener* untuk memberikan rasa manis pada tablet. Penggunaan Mannitol dalam rancangan formula FDT bersifat secukupnya, yang berarti bahwa jumlah Mannitol yang digunakan disesuaikan pada masing-masing formula agar bobot akhir dari setiap formula menjadi 500 mg.

4.9 Evaluasi Solid-SNEDDS

4.9.1 Sudut Istirahat (*Angle of Repose*)

4.9.1.1 Tujuan

Mengetahui sifat alir dan tingkat kohesivitas dari serbuk Solid-SNEDDS nifedipin.

4.9.1.2 Metode

Pengukuran sudut istirahat dilakukan dengan menuangkan serbuk Solid-SNEDDS nifedipin melalui corong ke atas permukaan horizontal dengan jarak 2-4 cm. Serbuk-SNEDDS nifedipin yang dituangkan akan membentuk suatu gundukan mirip kerucut dengan ukuran jari-jari alas dan tinggi tertentu. Nilai sudut yang dimiliki oleh kerucut tersebut ditentukan dengan menggunakan rumus (USP 35/NF 30 <1174>, 2012):

$$\tan(\theta) = h/r \dots\dots\dots \text{(Persamaan 4.1)}$$

Keterangan :

θ = Nilai sudut

h = Tinggi kerucut

r = Jari-jari alas kerucut

4.9.1.3 Interpretasi Hasil

Interpretasi hasil dapat dilihat pada tabel 4.3

Tabel 4.3 Interpretasi Nilai Sudut Istirahat (USP 35/NF 30 <1174>, 2012)

No.	Sudut Istirahat (°)	Karakteristik Aliran
1	25-30	Sangat baik sekali
2	31-35	Sangat baik
3	36-40	Baik
4	41-45	Cukup
5	46-55	Buruk
6	56-65	Sangat buruk
7	>65	Sangat sangat buruk

4.9.2 Bulk Density

4.9.2.1 Tujuan

Mengukur nilai densitas dari serbuk Solid-SNEDDS nifedipin sebelum mengalami proses pengetukan, serta mengukur volume ruang kosong yang ada di antara serbuk Solid-SNEDDS nifedipin.

4.9.2.2 Metode

Serbuk Solid-SNEDDS nifedipin dengan bobot 2 gram dituangkan ke dalam tabung dengan volume 10 ml. Volume yang terbaca tepat setelah proses penuangan kemudian dicatat. Nilai *bulk density* lalu dapat diperoleh dengan menggunakan rumus (USP 35/NF 30 <616>, 2012):

$$\rho = m/v \dots\dots\dots \text{(Persamaan 4.2)}$$

Keterangan :

ρ = *Bulk density*

m = Massa serbuk (2 gram)

v = Volume serbuk

4.9.2.3 Interpretasi Hasil

Tidak terdapat interpretasi khusus terhadap hasil dari pengukuran *bulk density*.

4.9.3 Tapped Density

4.9.3.1 Tujuan

Mengukur nilai densitas dari serbuk Solid-SNEDDS nifedipin setelah mengalami proses pengetukan yang mengurangi atau menghilangkan volume ruang kosong yang ada di antara serbuk Solid-SNEDDS nifedipin.

4.9.3.2 Metode

Serbuk Solid-SNEDDS nifedipin dengan bobot 2 gram dituangkan ke dalam tabung dengan volume 10 ml. Tabung kemudian diketuk-ketukkan dalam interval waktu 1 detik pada permukaan yang keras sebanyak 300 ketukan. Volume

yang terbaca tepat setelah proses pengetukan kemudian dicatat. Nilai *tapped density* lalu dapat diperoleh dengan menggunakan rumus yang sama dengan rumus untuk perhitungan nilai *bulk density* (USP 35/NF 30 <616>, 2012).

4.9.3.3 Interpretasi Hasil

Tidak terdapat interpretasi khusus terhadap hasil dari pengukuran *tapped density*.

4.9.4 Compressibility Index

4.9.4.1 Tujuan

Mengukur nilai kompresibilitas serta memprediksi sifat alir dari serbuk Solid-SNEDDS nifedipin dengan menggunakan nilai *bulk density* dan *tapped density*.

4.9.4.2 Metode

Nilai pengukuran dari *bulk density* dan *tapped density* masing-masing dimasukkan ke dalam rumus sebagai berikut (USP 35/NF 30 <1174>, 2012):

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \left(\frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \right) \dots\dots\dots \text{(Persamaan 4.3)}$$

Keterangan :

ρ_{tapped} = nilai *tapped density*

ρ_{bulk} = nilai *bulk density*

4.9.4.3 Interpretasi Hasil

Interpretasi hasil dapat dilihat pada tabel 4.4

Tabel 4.4 Interpretasi Nilai *Compressibility Index* (USP 35/NF 30 <1174>, 2012)

<i>Compressibility Index</i> (%)	Karakteristik Aliran
≤10	Sangat baik sekali
11-15	Sangat baik
16-20	Baik
21-25	Cukup
26-31	Buruk
32-37	Sangat buruk
>38	Sangat sangat buruk

4.9.5 *Hausner's Ratio*

4.9.5.1 Tujuan

Mengukur nilai kompresibilitas serta memprediksi sifat alir dari serbuk Solid-SNEDDS nifedipin dengan menggunakan nilai *bulk density* dan *tapped density*.

4.9.5.2 Metode

Nilai pengukuran dari *bulk density* dan *tapped density* masing-masing dimasukkan ke dalam rumus sebagai berikut (USP 35/NF 30 <1174>, 2012):

$$\text{Hausner's ratio} = \left(\frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \right) \dots\dots\dots (\text{Persamaan 4.4})$$

Keterangan :

ρ_{tapped} = nilai *tapped density*

ρ_{bulk} = nilai *bulk density*

4.9.5.3 Interpretasi Hasil

Interpretasi hasil dapat dilihat pada tabel 4.5

**Tabel 4.5 Interpretasi Nilai *Hausner's Ratio*
(USP 35/NF 30 <1174>, 2012)**

<i>Hausner's Ratio</i> (%)	Karakteristik Aliran
1.00-1.11	Sangat baik sekali
1.12-1.18	Sangat baik
1.19-1.25	Baik
1.26-1.34	Cukup
1.35-1.45	Buruk
1.46-1.59	Sangat buruk
>1.60	Sangat sangat buruk

4.10 Evaluasi FDT

4.10.1 Waktu Disintegrasi

4.10.1.1 Tujuan

Mengukur waktu yang dibutuhkan oleh FDT nifedipin untuk terdisintegrasi sempurna pada akuades yang mewakili cairan pada rongga mulut.

4.10.1.2 Metode

FDT nifedipin sejumlah 6 tablet dari setiap formula masing-masing diletakkan pada beaker glass yang telah berisi akuades sejumlah 20 ml. Suhu akuades dipertahankan pada kisaran $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk terdisintegrasi secara sempurna kemudian dicatat. (USP 35/NF 30 <701>, 2012; Eikhodairy *et al.*, 2014).

4.10.1.3 Interpretasi Hasil

Seluruh FDT nifedipin yang diuji harus terdisintegrasi secara sempurna. Apabila terdapat 1 atau 2 FDT nifedipin yang tidak terdisintegrasi sempurna, maka

proses pengujian diulangi dengan 12 FDT nifedipin tambahan. Pengujian dianggap berhasil apabila tidak kurang dari 16 dari total 18 FDT nifedipin mampu terdisintegrasi secara sempurna (USP 35/NF 30 <701>, 2012).

Tabel 4.6 Batas Waktu Disintegrasi Untuk Masing-Masing Jenis Tablet (Uddin et al., 2015)

Kategori Tablet	Waktu Disintegrasi (Menit)
<i>Uncoated tablets</i>	15
<i>Coated tablets</i>	60
<i>Effervescent tablets</i>	5
<i>Soluble tablets</i>	3
<i>Dispersible tablets</i>	3
<i>Oro-dispersible tablets</i>	3
<i>Gastro-resistant tablets</i>	60
<i>Oral Lyophilisates</i>	3

4.10.2 Friabilitas

4.10.2.1 Tujuan

Mengukur tingkat ketahanan fisik dari FDT nifedipin terhadap benturan mekanis dengan menggunakan instrumen *Friability Tester*.

4.10.2.2 Metode

Sejumlah FDT nifedipin dari setiap formula dengan bobot akhir per tablet 500 mg ditimbang hingga mencapai bobot total 6,5 gram. Seluruh FDT nifedipin tersebut kemudian ditempatkan pada bagian *drum* dari instrumen *Friability Tester*. *Drum* tersebut kemudian diputar dengan kecepatan 25 ± 1 rpm sebanyak 100 putaran (4 menit). Seluruh FDT nifedipin kemudian diambil, dan serpihan-serpihan

FDT nifedipin yang terbentuk selama proses pengujian kemudian ditimbang (USP 35/NF 30 <1216>, 2012).

4.10.2.3 Interpretasi Hasil

Seluruh FDT nifedipin harus mampu bertahan tetap utuh selama pengujian. Apabila terdapat FDT nifedipin yang retak, pecah, atau hancur, maka pengujian dianggap gagal. Apabila hasil pengujian sulit diinterpretasikan, maka pengujian diulangi sebanyak 3 kali, dan nilai dari masing-masing pengujian tersebut dirata-ratakan. Pengujian dianggap berhasil apabila rata-rata bobot serpihan FDT nifedipin dari 3 pengujian tersebut tidak lebih dari 1,0% (USP 35/NF 30 <1216>, 2012).

4.10.3 Disolusi

4.10.3.1 Tujuan

Mengukur kemampuan pelepasan bahan aktif nifedipin dari FDT dalam jangka waktu tertentu dengan menggunakan instrumen *Dissolution Apparatus* model Apparatus 2 (*Paddle Apparatus*).

4.10.3.2 Metode

FDT nifedipin sejumlah 6 tablet dari setiap formula masing-masing diletakkan pada 6 tabung terpisah pada *Dissolution Apparatus* yang telah berisi medium cair berupa larutan SGF (*Simulated Gastric Fluid*) dengan volume 900 ml. Suhu medium cair tersebut dipertahankan pada kisaran $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Instrumen *Dissolution Apparatus* kemudian dioperasikan dengan kecepatan putaran 50 rpm selama 30 menit. Selama pengoperasian instrumen, dilakukan pengambilan

sampel sebanyak 10 ml dengan interval waktu 5 menit untuk masing-masing sampel hingga menit ke 30 (Bhusnure *et al.*, 2015). Pengambilan sampel dilakukan pada bagian pertengahan antara permukaan medium cair dengan bagian atas dari *Paddle* dan tidak kurang dari 1 cm dari bagian dinding tabung (USP 35/NF 30 <711>, 2012). Pada setiap proses pengambilan sampel, dilakukan pula penambahan larutan HCl 0,1 N baru dengan volume 10 ml untuk menggantikan cairan yang berkurang saat pengambilan sampel dilakukan. Seluruh sampel yang diperoleh kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 237,5 nm dengan menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis (Bhusnure *et al.*, 2015).

4.10.3.3 Interpretasi Hasil

FDT nifedipin dianggap lulus uji apabila mampu memenuhi kriteria penerimaan yang ditunjukkan pada tabel 4.7.

Tabel 4.7 Kriteria Penerimaan dari Uji Disolusi (USP 35/NF 30 <711>, 2012)

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 unit pun yang lebih kecil dari Q – 25%

4.10.4 Wetting Time

4.10.4.1 Tujuan

Mengukur waktu pembasahan dari FDT nifedipin dengan menggunakan cawan petri, kertas tisu, dan medium cair berupa akuades.

4.10.4.2 Metode

FDT yang akan diuji diletakkan pada cawan petri dengan nilai diameter tertentu (10 cm) yang telah dilapisi dengan kertas tisu yang dilipat dua kali (pelipatan disesuaikan dengan ukuran cawan petri) dan juga telah berisi medium cair berupa akuades dengan volume 6 ml. FDT diletakkan diatas kertas tisu dan dibiarkan untuk mengabsorpsi akuades hingga seluruh FDT terbasahkan secara sempurna, yang ditandai dengan pembasahan pada permukaan tablet. Waktu yang diperlukan oleh tablet untuk terbasahkan secara sempurna kemudian dicatat. Proses pengukuran nilai *wetting time* dilakukan sebanyak 6 kali dengan menggunakan 6 tablet berbeda yang diuji secara terpisah, dan nilai rata-rata *wetting time* dari seluruh tablet kemudian dihitung dan dicatat (Pabari and Ramtoola, 2012; Rane *et al.*, 2012).

4.10.4.3 Interpretasi Hasil

Tidak terdapat interpretasi khusus terhadap hasil dari pengukuran *wetting time*. Akan tetapi, nilai *wetting time* umumnya berbanding lurus dengan waktu disintegrasi, sehingga semakin kecil nilai *wetting time* maka semakin kecil pula waktu yang dibutuhkan oleh FDT untuk terdisintegrasi (Pabari and Ramtoola, 2012; Rane *et al.*, 2012).

4.10.5 Keseragaman Kandungan

4.10.5.1 Tujuan

Menguji tingkat keseragaman kandungan dari FDT nifedipin dengan menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis.

4.10.5.2 Metode

FDT nifedipin sejumlah 5 tablet diambil secara acak lalu ditimbang dan dihancurkan menggunakan mortir dan stamper hingga menjadi serbuk halus. Serbuk dengan bobot yang ekuivalen dengan 10 mg Nifedipin kemudian diambil dan dilarutkan dengan 1 ml kloroform serta diencerkan dengan metanol hingga mencapai volume 50 ml. Campuran tersebut kemudian disaring dengan kertas saring hingga membentuk larutan jernih, yang kemudian diencerkan kembali dengan metanol hingga mencapai volume 100 ml untuk membentuk larutan *stock*. Dari larutan *stock* kemudian diambil sejumlah 10 ml larutan dan kemudian diencerkan kembali dengan metanol hingga mencapai volume 100 ml. Larutan hasil pengenceran kemudian diukur nilai absorbansinya pada panjang gelombang 235,6 nm menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis. Nilai absorbansi yang diperoleh kemudian dicatat dan dikonversi menjadi nilai konsentrasi (Chaudhari *et al.*, 2014).

4.10.5.3 Interpretasi Hasil

FDT nifedipin dianggap lulus uji apabila jumlah zat aktif yang terukur terletak antara 85% - 115% dari nilai yang diinginkan, serta memiliki nilai simpangan baku relatif yang lebih kecil atau sama dengan 6%. Pengujian dilakukan kembali dengan 20 tablet tambahan apabila hasil pengujian berada di

luar rentang 85% - 115% dan nilai simpangan baku relatif lebih besar dari 6%. Pengujian dianggap berhasil apabila hasil pengujian tidak berada di luar rentang 75% - 125% dan nilai simpangan baku relatif tidak lebih besar dari 7,8% (FI IV, 1995).

4.10.6 Keseragaman Ukuran

4.10.6.1 Tujuan

Menguji tingkat keseragaman ukuran dari FDT nifedipin dengan menggunakan alat jangka sorong.

4.6.10.2 Metode

FDT Nifedipin sejumlah 20 tablet diambil secara acak dan diukur diameter dan tebalnya dengan menggunakan alat jangka sorong.

4.6.10.3 Interpretasi Hasil

FDT nifedipin dianggap lulus uji apabila diameter dari FDT nifedipin tersebut tidak lebih besar 3 kali lipat dan tidak kurang dari 4/3 kali lipat dari tebalnya (FI IV, 1995).

4.10.7 Keseragaman Bobot

4.10.7.1 Tujuan

Menguji tingkat keseragaman bobot dari FDT nifedipin dengan menggunakan instrumen timbangan digital.

4.10.7.2 Metode

FDT Nifedipin sejumlah 20 tablet diambil secara acak dan ditimbang bobotnya dengan menggunakan timbangan digital.

4.10.7.3 Interpretasi Hasil

FDT nifedipin dianggap lulus uji apabila tidak lebih dari dua FDT nifedipin yang memiliki massa individual yang menyimpang melebihi dari nilai persentase penyimpangan, dan tidak ada satupun dari FDT nifedipin yang memiliki massa individual yang menyimpang dua kali lipat melebihi dari nilai persentase penyimpangan. Nilai persentase penyimpangan untuk masing-masing bobot tablet ditunjukkan pada tabel 4.8.

Tabel 4.8 Nilai Persentase Penyimpangan untuk Masing-Masing Bobot Tablet (Uddin *et al.*, 2015)

Massa Rata-Rata (mg)	Persen Deviasi (%)
80 atau kurang	10
Lebih dari 80 dan kurang dari 250	7.5
250 atau lebih	5

4.10.8 Hardness

4.10.8.1 Tujuan

Mengukur tingkat ketahanan fisik dan integritas dari FDT nifedipin terhadap benturan mekanis dengan menggunakan instrumen *Hardness Tester*.

4.10.8.2 Metode

FDT yang akan diuji diletakkan diantara dua pelat pada instrumen dalam posisi kedua pelat menjepit tablet sejajar dengan bidang diameter tablet. Salah satu pelat kemudian digerakkan untuk memberikan tekanan pada tablet hingga tablet patah atau hancur. Nilai tekanan yang diberikan ketika tablet hancur kemudian dicatat. Pengujian dilakukan sebanyak 6 kali dengan menggunakan 6 tablet (USP 35/NF 30 <1217>, 2012).

4.10.8.3 Interpretasi Hasil

Tidak terdapat persyaratan atau kriteria penerimaan spesifik untuk uji *hardness*. Akan tetapi, untuk sediaan FDT, nilai tekanan antara 3-5 kg dianggap sebagai nilai yang optimal (Nagar *et al.*, 2011).

4.11 Spesifikasi Hasil Solid-SNEDDS dan FDT Nifedipin

Spesifikasi dari Solid-SNEDDS dan FDT Nifedipin dibentuk sebagai acuan untuk menjamin kualitas dari setiap Solid-SNEDDS dan FDT Nifedipin, serta sekaligus digunakan sebagai acuan dalam menentukan hasil terbaik dari Solid-SNEDDS dan FDT nifedipin. Seluruh spesifikasi tersebut dicantumkan dalam tabel 4.9 dan 4.10.

Tabel 4.9 Spesifikasi Solid-SNEDDS Nifedipin

Spesifikasi	Solid-SNEDDS
Sudut Istirahat	25-40°
<i>Bulk Density</i>	Tidak terdapat spesifikasi khusus
<i>Tapped Density</i>	Tidak terdapat spesifikasi khusus
<i>Compressibility Index</i>	≤25%
<i>Hausner's Ratio</i>	1.00 – 1.34

Tabel 4.10 Spesifikasi FDT Nifedipin

Spesifikasi	FDT
Waktu Disintegrasi	≤ 3 menit
Friabilitas	$\leq 1\%$
Disolusi	Memenuhi kriteria S1, S2, atau S3
Keseragaman Kandungan	Kandungan nifedipin berada pada rentang 85-115%, dengan RSD $\leq 6\%$
Keseragaman Ukuran	Diameter dari FDT tidak lebih besar 3 kali lipat dan tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ kali lipat dari tebalnya
Keseragaman Bobot	Persentase penyimpangan $\leq 5\%$
Wetting Time	Tidak terdapat spesifikasi khusus
Hardness	3-5 kg

4.12 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian akan dianalisis dengan uji statistik menggunakan *software* IBM IPSS 20.0. Sebelum analisis dilakukan, data yang diperoleh akan diuji distribusi dan homogenitasnya masing-masing dengan menggunakan metode *Shapiro-Wilk* dan *Levene's Test*. Apabila distribusi data normal dan homogen, maka analisis data dilakukan dengan analisis statistik parametrik menggunakan metode *One Way ANOVA*. Apabila distribusi data tidak normal dan/atau tidak homogen, maka dilakukan proses transformasi data untuk membuat data tersebut menjadi normal dan homogen. Apabila transformasi data tidak memungkinkan untuk dilakukan, maka analisis data dilakukan dengan analisis statistik non parametrik menggunakan metode *Kruskal-Wallis*.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Optimasi Rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS

Optimasi rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS diawali dengan pembuatan Solid-SNEDDS kontrol tanpa mengandung nifedipin dengan menggunakan rasio SNEDDS : Aerosil-200 berturut – turut sebesar 1:1, 1:2, dan 2:1. Masing-masing serbuk Solid-SNEDDS yang dihasilkan kemudian dievaluasi dengan parameter *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat. Masing-masing evaluasi dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali. Hasil evaluasi dari setiap Solid-SNEDDS tersebut ditampilkan dalam tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS Kontrol (Tanpa Nifedipin)

Parameter (Rata-rata ± SD)	Rasio SNEDDS : Aerosil-200		
	1:1	1:2	2:1
Bulk Density (gr/ml)	0,096 ± 1,746.10 ⁻³	0,067 ± 1,482.10 ⁻³	0,396 ± 0,023
Tapped Density (gr/ml)	0,134 ± 3,423.10 ⁻³	0,09 ± 1,544.10 ⁻³	0,477 ± 0,023
Compressibility Index (%)	28,729 ± 0,524	25,902 ± 2,062	17,062 ± 1,305
Hausner's Ratio	1,403 ± 0,01	1,35 ± 0,038	1,205 ± 0,019
Sudut Istirahat (°)*	-	-	31,573 ± 2,397

Keterangan: *Nilai sudut istirahat untuk rasio 1:1 dan 1:2 tidak dapat diukur karena serbuk tidak membentuk puncak yang dapat diukur dengan jelas (n = 3)

Optimasi rasio SNEDDS dan Aerosil-200 kemudian dilanjutkan dengan pembuatan Solid-SNEDDS yang mengandung nifedipin dengan nilai rasio yang sama (1:1, 1:2, dan 2:1). Penambahan nifedipin memberikan tampilan warna kuning pada Solid-SNEDDS. Berdasarkan pengamatan terhadap warna tersebut, ditemukan bahwa Solid-SNEDDS yang dibuat dari ketiga rasio tersebut tidak bersifat homogen. Oleh karena itu, nilai rasio SNEDDS dan Aerosil-200 kemudian ditingkatkan menjadi 3:1 dan 4:1, dengan asumsi bahwa peningkatan jumlah SNEDDS akan dapat mengakomodasi homogenitas yang tidak tercapai pada nilai rasio sebelumnya. Dalam pembuatan Solid-SNEDDS dengan nilai rasio 3:1 dan 4:1, ditemukan bahwa kedua Solid-SNEDDS tersebut memiliki sifat sangat lengket dan membentuk granul yang berukuran besar dalam jumlah yang banyak, sehingga pengukuran *Bulk Density*, *Tapped Density*, dan Sudut Istirahat menjadi tidak dapat dilakukan. Usaha untuk mengurangi sifat lengket dari kedua Solid-SNEDDS tersebut dengan cara pengeringan menggunakan oven pada suhu 40°C tidak menghasilkan perubahan yang signifikan. Berdasarkan hasil tersebut, nilai rasio SNEDDS dan Aerosil-200 kemudian diturunkan menjadi 2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1. Ketiga nilai rasio ini dipilih karena berada diantara rasio 2:1 dan 3:1, sehingga serbuk Solid-SNEDDS yang dihasilkan diasumsikan akan bersifat homogen namun tidak lengket dan tidak membentuk granul yang besar dan banyak.

Pembuatan Solid-SNEDDS dengan rasio 2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1 menghasilkan serbuk yang tidak terlalu lengket dan tidak membentuk granul sebanyak granul pada rasio 3:1 dan 4:1. Masing-masing serbuk Solid-SNEDDS tersebut kemudian dievaluasi dengan parameter *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat, dengan replikasi

sebanyak tiga kali. Hasil evaluasi dari setiap Solid-SNEDDS tersebut ditampilkan dalam tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS dengan Rasio 2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1

Parameter (Rata-rata ± SD)	Rasio SNEDDS : Aerosil-200		
	2,2:1	2,4:1	2,6:1
Bulk Density (gr/ml)	0,462 ± 0,012	0,448 ± 0,011	0,423 ± 0,01
Tapped Density (gr/ml)	0,556	0,546 ± 0,017	0,509 ± 0,015
Compressibility Index (%)	16,883 ± 2,249	17,852 ± 4,061	16,908 ± 0,418
Hausner's Ratio	1,204 ± 0,032	1,219 ± 0,059	1,204 ± 6,077.10 ⁻³
Sudut Istirahat (°)	26,565	27,128 ± 2,083	27,399 ± 1,166

Keterangan: n = 3

Berdasarkan hasil evaluasi pada tabel 5.2, dapat diketahui bahwa serbuk Solid-SNEDDS dengan rasio 2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1 memiliki karakteristik yang cukup mirip satu sama lain. Apabila ditinjau dari sifat lengket dan jumlah granul, rasio 2,2:1 memiliki sifat lengket dan jumlah granul yang lebih rendah dibandingkan rasio 2,4:1 dan 2,6:1, sehingga 2,2:1 dapat dianggap sebagai rasio yang paling ideal diantara ketiga rasio tersebut. Akan tetapi, observasi lebih lanjut melalui proses pengayakan menunjukkan bahwa sifat homogenitas dari Solid-SNEDDS dengan rasio 2,2:1 masih tidak cukup baik, karena banyak terdapat serbuk Aerosil-200 dari hasil pengayakan yang tidak mengikat SNEDDS nifedipin (masih berwarna putih). Pada kondisi ini, menurunkan ataupun menaikkan nilai rasio tidak mungkin untuk dilakukan, karena menurunkan rasio akan memperburuk

homogenitas serbuk, sedangkan menaikkan rasio akan membuat serbuk menjadi lengket dan bergranul.

Peninjauan ulang dan observasi lanjutan yang dilakukan terhadap seluruh Solid-SNEDDS yang telah dibuat menunjukkan bahwa pemecahan terhadap permasalahan ini dapat dilakukan dengan memodifikasi prosedur pembuatan Solid-SNEDDS. Modifikasi yang dilakukan diantaranya adalah: 1) Mencampurkan SNEDDS dan Aerosil-200 dengan cara *geometric dilution* ganda, yaitu meneteskan SNEDDS sedikit demi sedikit pada Aerosil-200 yang juga ditambahkan sedikit demi sedikit, serta 2) Menghancurkan setiap granul yang terbentuk saat pencampuran antara SNEDDS dan Aerosil-200, yang dilakukan dengan cara memecah granul tersebut menggunakan sendok tanduk. Melalui modifikasi ini, diperoleh bahwa rasio yang dapat membentuk Solid-SNEDDS ideal dengan sifat homogen, tidak lengket, dan tidak bergranul adalah berkisar antara 1,4:1 dan 1,5:1. Observasi lebih lanjut melalui proses pengayakan menunjukkan bahwa sifat homogenitas dari Solid-SNEDDS dengan rasio 1,4:1 dan 1,5:1 adalah cukup baik. Evaluasi *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat dari kedua rasio tersebut, dengan replikasi sebanyak tiga kali, dimuat dalam tabel 5.3. Gambar dari masing-masing serbuk Solid-SNEDDS dapat dilihat pada lampiran 2,3,5, dan 7.

Tabel 5.3 Hasil Evaluasi Solid-SNEDDS dengan Rasio 1,4:1 dan 1,5:1

Parameter (Rata-rata ± SD)	Rasio SNEDDS : Aerosil-200	
	1,4:1	1,5:1
Bulk Density (gr/ml)	0,362 ± 7,637.10 ⁻³	0,4
Tapped Density (gr/ml)	0,509 ± 0,015	0,518 ± 0,015
Compressibility Index (%)	28,88 ± 3,119	22,667 ± 2,309
Hausner's Ratio	1,408 ± 0,062	1,294 ± 0,038
Sudut Istirahat (°)	26,111 ± 0,814	27,371 ± 0,759

Keterangan: n = 3

Berdasarkan hasil evaluasi tersebut, dapat diketahui bahwa Solid-SNEDDS yang ideal berdasarkan karakteristik *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat, serta sekaligus bersifat homogen, tidak lengket, dan tidak bergranul adalah Solid-SNEDDS dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 1,5:1. Solid-SNEDDS ini kemudian digunakan lebih lanjut dalam pembuatan serbuk tablet FDT.

5.2 Hasil Evaluasi Serbuk FDT

Solid-SNEDDS dengan rasio 1,5:1 dicampurkan dengan eksipien FDT yang terdiri dari *Croscarmellose Sodium*, *Microcrystalline Cellulose*, *Talc*, *Magnesium Stearate*, dan *Mannitol*. Pencampuran dilakukan dengan berdasar pada formula FDT yang dicantumkan pada tabel 4.2. Hasil pencampuran kemudian dievaluasi dengan parameter *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat. Masing-masing evaluasi dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali. Hasil evaluasi tersebut dicantumkan pada tabel 5.4. Gambar dari masing-masing serbuk FDT dapat dilihat pada lampiran 11.

Tabel 5.4 Hasil Evaluasi Serbuk FDT

Parameter (Rata-rata ± SD)	Formula			
	F1	F2	F3	F4
<i>Bulk Density</i> (gr/ml)	0,379 ± 8,224.10 ⁻³	0,395 ± 8,882.10 ⁻³	0,423 ± 0,01	0,441 ± 0,011
<i>Tapped Density</i> (gr/ml)	0,5	0,546 ± 0,017	0,588	0,638 ± 0,024
<i>Compressibility Index</i> (%)	24,027 ± 1,645	27,589 ± 3,403	28,14 ± 1,778	30,83 ± 3,771
<i>Hausner's Ratio</i>	1,317 ± 0,029	1,383 ± 0,065	1,392 ± 0,034	1,449 ± 0,079
Sudut Istirahat (°)	30,642 ± 1,855	29,229 ± 1,745	30,192	33,131 ± 1,878

Keterangan: n = 3

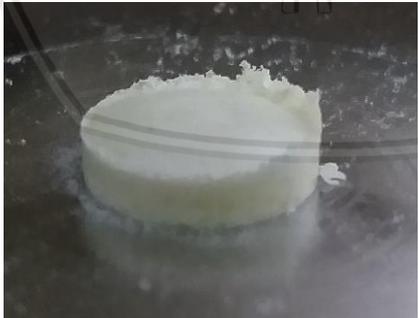
Berdasarkan hasil pada tabel tersebut, dapat dilihat bahwa nilai *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, dan *Hausner's Ratio* mengalami tren peningkatan dari F1 menuju F4, sedangkan nilai sudut istirahat berada pada nilai yang relatif stabil pada keempat formula tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, dan *Hausner's Ratio* kemungkinan berkorelasi terhadap perubahan komposisi *Croscarmellose Sodium* yang juga semakin meningkat dari F1 menuju F4, sedangkan nilai sudut istirahat tidak berkorelasi dengan perubahan komposisi *Croscarmellose Sodium*.

5.3 Hasil Seleksi Tekanan Pengempaan

Seleksi tekanan pengempaan pada mesin kempa tablet dilakukan dengan cara *trial and error*, yaitu menggunakan sejumlah serbuk FDT dari Formula 1 untuk dikempa dengan berbagai nilai tekanan yang berbeda. Nilai tekanan yang digunakan digambarkan dalam satuan nomor gerigi atau bilah, dengan nomor gerigi yang semakin tinggi melambangkan nilai tekanan yang juga semakin tinggi.

Nomor gerigi yang diukur berkisar antara nomor 12 hingga 6. Pemilihan nomor gerigi optimal didasarkan pada hasil tablet yang terbentuk, serta pada tingkat kesulitan dari proses pengempaan yang dilakukan. Hasil seleksi tersebut dicantumkan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil Seleksi Tekanan Pengempaan

Nomor Gerigi/Bilah	Hasil Tablet	Keterangan
12		<p>a) Tablet berwarna kuning cerah, bagian atas tablet tidak merata, tablet sangat keras dan sulit dipatahkan.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda alat kempa sulit digerakkan, dan roda alat kempa tidak dapat diputar secara menyeluruh karena macet tepat pada saat punch atas menekan tablet.</p>
11		<p>a) Tablet berwarna kuning cerah, bagian atas tablet tidak merata, tablet sangat keras dan sulit dipatahkan.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda alat kempa sulit digerakkan, dan roda alat kempa tidak dapat diputar secara menyeluruh karena macet tepat pada saat punch atas menekan tablet.</p>

10		<p>a) Tablet berwarna kuning cerah, namun lebih pucat daripada tablet dengan gerigi nomor 11 dan 12. Tablet keras dan sulit dipatahkan.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda alat kempa sulit digerakkan, namun roda alat kempa tidak macet, sehingga dapat diputar secara menyeluruh.</p>
9		<p>a) Tablet berwarna kuning pucat (lebih pucat daripada tablet dengan gerigi nomor 10). Tablet agak keras dan agak sulit dipatahkan.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda alat kempa lebih mudah digerakkan daripada saat pengempaan dengan gerigi nomor 10, dan roda alat kempa tidak macet.</p>
8		<p>a) Tablet berwarna kuning pucat, tablet tidak terlalu keras dan relatif mudah dipatahkan.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda alat kempa mudah digerakkan dan tidak macet.</p>
7		<p>a) Tablet berwarna kuning pucat (agak putih). Tablet tidak keras, mudah dipatahkan, dan bagian pinggir tablet mudah raktur ketika tablet disentuh.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda kempa berputar dengan lancar.</p>

6		<p>a) Tablet berwarna kuning pucat (agak putih). Tablet tidak keras, mudah dipatahkan, dan bagian pinggir tablet mudah ruptur ketika tablet disentuh.</p> <p>b) Saat pengempaan dilakukan, roda kempa berputar dengan lancar.</p>
---	---	---

Hasil *trial and error* yang ditampilkan pada tabel tersebut menunjukkan bahwa tekanan yang cocok dan baik untuk digunakan dalam pengempaan FDT adalah berkisar antara tekanan pada gerigi nomor 8, 7, dan 6. Hal ini disebabkan karena tablet yang dihasilkan pada tekanan tersebut memiliki karakteristik yang tidak terlalu keras, sehingga akan memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk terdisintegrasi lebih cepat dibandingkan dengan tekanan pada nomor gerigi yang lebih tinggi. Faktor lain yang juga mendukung pemilihan gerigi nomor 8, 7, dan 6 adalah kemudahan dalam proses pengempaan, yang menandakan bahwa tekanan yang diberikan pada ketiga nomor gerigi tersebut tidak berlebihan.

Optimasi tekanan kemudian dilanjutkan untuk memilih nilai tekanan optimal diantara gerigi nomor 8, 7, dan 6 yang akan digunakan untuk mencetak seluruh FDT. Pemilihan dilakukan dengan mengevaluasi FDT yang dihasilkan dari masing-masing tekanan gerigi nomor 8, 7, dan 6 dengan menggunakan parameter waktu disintegrasi dan friabilitas. Seluruh hasil evaluasi tersebut dicantumkan dalam tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Evaluasi Tablet dengan Tekanan Gerigi Nomor 8,7, dan 6

Parameter (Rata-rata \pm SD)	n	Nomor Gerigi		
		8	7	6
Waktu Disintegrasi (detik)	2	451,5 \pm 4,949	248,5 \pm 9,192	54,5 \pm 6,364
Friabilitas (%)	4	0,148	1 tablet hancur	Seluruh tablet hancur

Berdasarkan hasil tersebut, dapat dilihat bahwa tekanan pada gerigi nomor 7 merupakan tekanan yang paling optimal untuk digunakan, sebab tekanan pada nomor tersebut secara umum mampu memberikan waktu disintegrasi yang baik, meskipun harus sedikit mengorbankan ketahanan fisik dan integritas dari tablet.

5.4 Hasil Optimasi Formula FDT

Optimasi formula FDT dilakukan dengan menguji dan membandingkan karakteristik FDT yang dihasilkan oleh masing-masing formula dengan menggunakan sejumlah parameter yang meliputi waktu disintegrasi, friabilitas, *wetting time*, *hardness*, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan keseragaman kandungan. Empat parameter yang disebutkan di awal merupakan parameter utama yang menentukan hasil optimasi formula FDT, sedangkan tiga parameter berikutnya merupakan parameter tambahan untuk pengujian kualitas tablet secara umum. Hasil evaluasi dari masing-masing formula FDT terhadap empat parameter utama ditampilkan pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Hasil Evaluasi FDT Terhadap Parameter Utama

Parameter (Rata-rata ± SD)	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Waktu Diintegrasikan (Detik)	282,167 ± 22,445	210,5 ± 20,715	144 ± 11,099	90,167 ± 7,574
Wetting Time (Detik)	385,5 ± 11,692	342,5 ± 10,252	281 ± 10,257	217,333 ± 12,596
Friabilitas (%)	1,148	2,142	2,609	3,778
Hardness (kg)	1,833 ± 0,258	1,417 ± 0,204	1,333 ± 0,258	1,083 ± 0,204

Keterangan: n = 3

Hasil evaluasi waktu disintegrasi, *wetting time*, dan *hardness* dari tabel 5.7. tersebut dianalisis dengan analisis statistik untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antara data dari masing-masing formula. Analisis statistik dilakukan secara parametrik dengan metode *One Way ANOVA*. Hasil analisis statistik tersebut dijabarkan sebagai berikut:

a) Uji Normalitas

Uji normalitas dengan analisis *Shapiro-Wilk* dilakukan untuk menguji tingkat distribusi data pada tiap hasil evaluasi. Distribusi data dianggap normal secara statistik apabila nilai $p > 0,05$. Hasil uji normalitas dari masing-masing evaluasi ditampilkan dalam tabel 5.8, 5.9, dan 5.10.

Tabel 5.8 Hasil Uji Normalitas Waktu Disintegrasi

Variabel	n	p	Keterangan
Formula 1	6	0,246	Berdistribusi normal
Formula 2	6	0,757	Berdistribusi normal
Formula 3	6	0,798	Berdistribusi normal
Formula 4	6	0,873	Berdistribusi normal

Tabel 5.9 Hasil Uji Normalitas *Wetting Time*

Variabel	n	p	Keterangan
Formula 1	6	0,527	Berdistribusi normal
Formula 2	6	0,89	Berdistribusi normal
Formula 3	6	0,933	Berdistribusi normal
Formula 4	6	0,823	Berdistribusi normal

Tabel 5.10 Hasil Uji Normalitas *Hardness*

Variabel	n	p	Keterangan
Formula 1	6	0,001	Tidak berdistribusi normal
Formula 2	6	0,000	Tidak berdistribusi normal
Formula 3	6	0,001	Tidak berdistribusi normal
Formula 4	6	0,000	Tidak berdistribusi normal

Berdasarkan hasil tersebut, dapat diketahui bahwa data evaluasi waktu disintegrasi dan *wetting time* terdistribusi secara normal, sedangkan data *hardness* tidak terdistribusi normal. Data evaluasi *Hardness* yang tidak terdistribusi normal kemudian ditransformasi agar dapat membentuk distribusi normal. Transformasi dilakukan dengan menggunakan beberapa fungsi, yaitu Ln, Logaritma (Log), dan SQRT. Pengujian ulang terhadap normalitas data evaluasi *Hardness* setelah proses transformasi menunjukkan bahwa data tersebut tetap tidak terdistribusi secara normal ($p < 0,05$). Oleh karena itu, analisis statistik terhadap data evaluasi *Hardness* dilakukan secara non-parametrik dengan metode *Kruskal-Wallis*.

b) Uji Homogenitas

Uji homogenitas dengan *Levene's Test* dilakukan terhadap data hasil evaluasi waktu disintegrasi dan *wetting time* untuk menguji variasi data

pada tiap hasil evaluasi tersebut. Variasi data dianggap homogen secara statistik apabila nilai $p > 0,05$. Hasil uji homogenitas dari masing-masing evaluasi ditampilkan dalam tabel 5.11.

Tabel 5.11 Hasil Uji Homogenitas

Evaluasi	<i>p</i>	Keterangan
Waktu Disintegrasi	0,072	Homogen
<i>Wetting Time</i>	0,851	Homogen

c) Analisis *One Way ANOVA*

Data evaluasi waktu disintegrasi dan *wetting time* yang terdistribusi normal dan homogen kemudian dianalisis dengan metode *One Way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antara data dari tiap-tiap evaluasi tersebut. Data dianggap memiliki perbedaan signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai p untuk data evaluasi waktu disintegrasi dan *wetting time* adalah 0,000, sehingga secara statistik, terdapat perbedaan yang signifikan antara waktu disintegrasi dan *wetting time* dari masing-masing formula FDT yang telah diuji.

d) Analisis *Kruskal Wallis*

Data evaluasi *hardness* yang tidak terdistribusi normal dan tidak dapat ditransformasi dianalisis secara non parametrik dengan metode *Kruskal Wallis* untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antara data pada evaluasi tersebut. Data dianggap memiliki perbedaan signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai

p untuk data evaluasi *hardness* adalah 0,003, sehingga secara statistik, terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai *hardness* dari masing-masing formula FDT yang telah diuji.

Hasil evaluasi masing-masing formula FDT terhadap parameter tambahan yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan keseragaman kandungan ditampilkan dalam tabel 5.12. Hasil absorptansi nifedipin yang diperoleh dalam evaluasi keseragaman kandungan ditampilkan dalam tabel 5.13.

Tabel 5.12 Hasil Evaluasi FDT Terhadap Parameter Tambahan

Parameter (Rata-rata \pm SD)	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Keseragaman Bobot (mg)	501,655 \pm 3,035	496,24 \pm 3,434	496,89 \pm 4,047	498,915 \pm 7,302
Keseragaman Ukuran (mm)*	D = 1,242 \pm 3,663.10 ⁻³ T = 0,469 \pm 3,078.10 ⁻³	D = 1,236 \pm 5,026.10 ⁻³ T = 0,46	D = 1,241 \pm 2,236.10 ⁻³ T = 0,47	D = 1,241 \pm 3,078.10 ⁻³ T = 0,469 \pm 2,236.10 ⁻³
Keseragaman Kandungan (%)	122,624 \pm 0,371	124,879 \pm 0,719	124,167 \pm 0,913	121,378 \pm 0,803

Keterangan: *D = Diameter; T = Tebal

Tabel 5.13 Hasil Absorbansi Nifedipin pada Evaluasi Keseragaman Kandungan

Absorbansi (Rata-rata \pm SD)	Formula			
	F1	F2	F3	F4
	0,697 \pm 2,082.10 ⁻³	0,709 \pm 4,041.10 ⁻³	0,705 \pm 5,132.10 ⁻³	0,689 \pm 4,509.10 ⁻³

Berdasarkan hasil tersebut, dapat dilihat bahwa keseragaman bobot, ukuran, dan kandungan dari keempat formula FDT berada pada kisaran nilai yang mirip satu sama lain. Hal ini menunjukkan bahwa proses pembuatan FDT mampu menghasilkan tablet FDT yang konstan dan stabil untuk semua formula.

Keseragaman bobot dan keseragaman ukuran dari keempat formula tersebut memenuhi spesifikasi yang diinginkan. Akan tetapi, nilai keseragaman kandungan dari keempat formula berada pada nilai yang jauh diatas nilai rentang kandungan yang diinginkan (85-115%).

Pengujian lebih lanjut terhadap hasil keseragaman kandungan tersebut menunjukkan bahwa eksipien tablet juga memiliki andil dalam pengukuran absorbansi nifedipin, karena eksipien tablet juga ditemukan memiliki nilai absorbansi pada panjang gelombang 235,6 nm sebesar $0,169 \pm 2,082 \cdot 10^{-3}$. Apabila nilai absorbansi seluruh formula pada tabel 5.13 dikurangi dengan nilai absorbansi eksipien tablet tersebut, maka diperoleh nilai keseragaman kandungan baru yang ditampilkan pada tabel 5.14.

Tabel 5.14 Hasil Keseragaman Kandungan Setelah Pengurangan Absorbansi Eksipien

Parameter (Rata-rata \pm SD)	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Absorbansi Awal	0,697 \pm 2,082.10 ⁻³	0,709 \pm 4,041.10 ⁻³	0,705 \pm 5,132.10 ⁻³	0,689 \pm 4,509.10 ⁻³
Absorbansi Akhir	0,528 \pm 2,082.10 ⁻³	0,540 \pm 4,041.10 ⁻³	0,536 \pm 5,132.10 ⁻³	0,52 \pm 4,509.10 ⁻³
Keseragaman Kandungan (%)	92,541 \pm 0,371	94,796 \pm 0,719	94,084 \pm 0,913	91,295 \pm 0,803
RSD (%)	0,401	0,758	0,970	0,879

Pengurangan absorbansi awal dengan absorbansi dari eksipien tablet mampu menurunkan nilai kandungan yang sebelumnya berlebih menjadi masuk ke dalam rentang persyaratan persentase kandungan (85-115%), sekaligus dengan nilai

RSD <6%. Hasil ini menunjukkan bahwa tablet FDT yang telah dibuat mampu memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

6.1.1 Optimasi Rasio SNEDDS dan Aerosil-200 pada Solid-SNEDDS

Nilai rasio antara SNEDDS dan Aerosil-200 yang diuji coba dalam optimasi pembuatan serbuk Solid-SNEDDS mengalami perubahan yang cukup signifikan. Secara total terdapat sepuluh nilai rasio berbeda yang telah dibuat dan diuji coba untuk mendapatkan Solid-SNEDDS optimal. Hal yang memicu timbulnya perubahan nilai rasio hingga sepuluh kali tersebut adalah keberadaan tiga karakteristik yang mempengaruhi tampilan fisik dan sifat alir serbuk Solid-SNEDDS, yaitu 1) Homogenitas, 2) Sifat lengket, serta 3) Granul, dan ketiga karakteristik tersebut memiliki hubungan yang saling berpengaruh satu sama lain.

Karakteristik homogenitas dari serbuk Solid-SNEDDS memiliki kaitan erat dengan timbulnya warna kuning yang dihasilkan dari keberadaan nifedipin pada SNEDDS, sebab warna kuning tersebut dapat dijadikan sebagai indikator untuk melacak pencampuran SNEDDS dan Aerosil-200. Dalam prakteknya, logis apabila diasumsikan bahwa semakin banyak SNEDDS yang dicampurkan, maka akan semakin banyak warna kuning yang timbul, dan akan semakin besar persebaran warna kuning tersebut diantara Aerosil-200. Dengan kata lain, peningkatan jumlah SNEDDS akan mempermudah proses homogenisasi Solid-SNEDDS. Akan tetapi, jumlah SNEDDS tidak dapat semata-mata ditingkatkan dalam proses pencampuran, sebab SNEDDS terdiri dari komponen surfaktan, ko-surfaktan, dan minyak yang bertanggung jawab terhadap timbulnya karakteristik lengket.

Semakin banyak jumlah SNEDDS yang dicampurkan, maka Solid-SNEDDS yang dihasilkan akan semakin lengket. Selain itu, sifat lengket dari SNEDDS juga bertanggung jawab dalam membentuk granul pada Solid-SNEDDS, sebab sifat lengket tersebut mampu mengikat Aerosil-200 dan menghasilkan gumpalan-gumpalan granul yang juga lengket. Pada akhirnya, serbuk juga akan memiliki sifat alir yang buruk karena semua komponennya menggumpal dan saling mengikat satu sama lain. Di sisi lain, jumlah SNEDDS juga tidak dapat semata-mata diturunkan untuk mengurangi sifat lengket dan jumlah granul, sebab hal tersebut akan membuat Solid-SNEDDS menjadi tidak homogen atau sulit untuk dihomogenkan. Serbuk Solid-SNEDDS yang tidak homogen juga akan menciptakan perbedaan densitas antara bagian serbuk yang mengikat SNEDDS dan bagian serbuk yang tidak mengikat SNEDDS, sehingga pada akhirnya juga akan berdampak buruk pada sifat alir serbuk. Usaha lainnya untuk menurunkan sifat lengket dengan cara pengeringan menggunakan oven pada suhu 40°C juga tidak menghasilkan perubahan yang signifikan.

Solusi yang diperoleh untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan melakukan modifikasi metode pembuatan Solid-SNEDDS. Dasar dari proses modifikasi ini adalah memaksimalkan homogenisasi Solid-SNEDDS dengan menggunakan jumlah SNEDDS yang minimal, agar Solid-SNEDDS tidak menjadi lengket, tidak bergranul, dan memiliki sifat alir yang baik. Modifikasi yang dilakukan diantaranya adalah sebagai berikut:

- 1) Proses pencampuran SNEDDS dan Aerosil-200 dilakukan dengan metode *Geometric Dillution* ganda, yaitu mencampurkan SNEDDS sedikit demi sedikit pada Aerosil-200 yang juga ditambahkan sedikit demi sedikit. Hal ini dilakukan untuk memaksimalkan proses

pencampuran sehingga dapat mencapai Solid-SNEDDS yang homogen.

- 2) Menghancurkan setiap granul yang terbentuk saat pencampuran antara SNEDDS dan Aerosil-200, yang dilakukan dengan cara memecah granul tersebut menggunakan sendok tanduk. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan granul dan sifat lengket granul serta sekaligus membantu proses homogenisasi, sebab granul-granul tersebut memerangkap cukup banyak SNEDDS pada bagian intinya. Apabila granul tersebut tidak dihancurkan, maka SNEDDS akan terus terjebak di dalam inti granul dan tidak dapat tercampur merata dengan Aerosil-200.

Metode modifikasi ini terbukti mampu mengarahkan pada penemuan rasio SNEDDS dan Aerosil-200 yang homogen, tidak lengket, dan tidak bergranul, yaitu rasio 1,5:1. Hal ini sekaligus juga didukung dari karakteristik *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan Sudut Istirahat dari rasio 1,5:1 yang bernilai cukup baik. Karakteristik dari Solid-SNEDDS 1,5:1 yang dihasilkan dari metode ini juga bersifat stabil dalam setiap pembuatan yang dilakukan. Selain itu, metode modifikasi ini juga tidak memerlukan proses pengeringan dengan oven untuk menurunkan sifat lengket, sebab Solid-SNEDDS yang dihasilkan sudah tidak bersifat lengket. Akan tetapi, metode modifikasi ini juga memiliki beberapa kelemahan, diantaranya adalah:

- 1) Pembuatan Solid-SNEDDS dengan metode modifikasi ini membutuhkan waktu yang cukup lama (sekitar 1,5-2 jam untuk menghasilkan Solid-SNEDDS yang digunakan pada pembuatan 20 tablet FDT), sebab setiap granul yang dihasilkan dari proses

pencampuran SNEDDS dan Aerosil-200 harus dihancurkan satu demi satu secara manual hingga serbuk berhasil dihomogenkan.

- 2) Metode modifikasi ini cukup sulit untuk diterapkan dalam skala industri ataupun diterapkan dengan menggunakan instrumen, karena dalam metode ini terdapat proses pengadukan dan penghancuran granul secara bersamaan yang cukup sulit dilakukan hanya dengan instrumen pencampur biasa. Salah satu jenis instrumen yang dilengkapi dengan mekanisme yang cukup dapat merepresentasikan proses pengadukan dan penghancuran granul Solid-SNEDDS adalah *high shear mixer*. *High shear mixer* merupakan instrumen pencampur likuid-likuid dan solid-Likuid dengan kecepatan dan energi tinggi yang digunakan dalam proses homogenisasi, dispersi, emulsifikasi, dan penggilingan (Zhang *et al.*, 2012). Dengan penyesuaian tertentu, *High shear mixer* kemungkinan dapat digunakan sebagai *prototype* instrumen untuk menerapkan metode modifikasi ini dalam skala industri.

6.1.2 Evaluasi Serbuk FDT

Hasil evaluasi *Bulk Density*, *Tapped Density*, *Compressibility Index*, dan *Hausner's Ratio* dari serbuk FDT yang ditampilkan pada tabel 5.4 menunjukkan bahwa sifat alir dari serbuk tersebut tidak memenuhi spesifikasi. Untuk F1, sifat alir serbuk berada pada kondisi "cukup", sedangkan pada F2 hingga F4, sifat alir serbuk berada pada kondisi "buruk". Selain itu, bila nilai *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* dari F1 hingga F4 dibandingkan, maka akan dapat teramati adanya tren peningkatan nilai. Bila diobservasi lebih lanjut, tren peningkatan nilai ini memiliki keterkaitan dengan persentase *Croscarmellose Sodium* yang juga

mengalami peningkatan dari F1 hingga F4. Dengan kata lain, tren peningkatan nilai *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* yang menjadi semakin buruk dari F1 hingga F4 diduga dipicu oleh peningkatan persentase *Croscarmellose Sodium*. Adanya korelasi ini didukung oleh sifat *Croscarmellose Sodium* yang tergolong ke dalam superdisintegran dengan nilai kompresibilitas rendah dibandingkan dengan superdisintegran sintesis lainnya, yang berarti bahwa *Croscarmellose Sodium* tidak memiliki sifat alir yang cukup baik (Priyanka and Vandana, 2013). Dengan demikian, peningkatan persentase *Croscarmellose Sodium* diduga berpengaruh terhadap sifat alir campuran serbuk secara keseluruhan, yang kemudian membentuk serbuk dengan sifat alir yang buruk.

Akan tetapi, dalam evaluasi sifat alir tersebut, tidak semua parameter menyatakan bahwa serbuk FDT memiliki sifat alir yang buruk. Parameter sudut istirahat justru menyatakan bahwa seluruh serbuk campuran dari F1 hingga F4 memiliki sifat alir yang baik. Dengan demikian, terdapat hasil yang kontradiktif antara parameter *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* dengan sudut istirahat. Berdasarkan USP 35/NF 30 <1174> tentang sifat alir serbuk, masing-masing pengujian *Compressibility Index*, *Hausner's Ratio*, dan sudut istirahat tidak murni mewakili sifat intrinsik dari serbuk, melainkan dipengaruhi oleh metodologi yang digunakan dalam pengukuran. Hasil pengujian *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* dipengaruhi oleh massa serbuk, diameter silinder ukur, jumlah pengetukan (*tapped*) yang dilakukan, serta jumlah rotasi yang terjadi selama pengetukan, sedangkan hasil pengujian sudut istirahat dipengaruhi oleh jarak antara corong dengan bidang datar, diameter corong, massa serbuk yang digunakan, serta tekstur permukaan bidang datar. Dengan demikian, ketiga metode tersebut sama-sama tidak dapat disebut sebagai metode yang paling valid

dalam pengukuran sifat alir serbuk. Selain itu, tidak diketahui dengan pasti alasan timbulnya perbedaan antara ketiga hasil metode tersebut. Akan tetapi, dalam penelitian ini diputuskan untuk mengikuti hasil yang diberikan dari pengukuran *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio*, sebab nilai standar deviasi yang dihasilkan pada pengukuran dengan 2 metode tersebut lebih rendah dibandingkan dengan metode sudut istirahat.

Solusi yang mungkin dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan sifat alir serbuk FDT tersebut adalah dengan mengompensasi sifat alir yang tidak cukup baik dari *Croscarmellose Sodium* melalui peningkatan sifat alir dari Serbuk Solid-SNEDDS. Peningkatan sifat alir dari Serbuk Solid-SNEDDS mungkin dapat dicapai dengan cara menaikkan nilai rasio SNEDDS : Aerosil-200 dari 1,5:1 menjadi sekitar 1,6:1 hingga 1,8:1. Cara ini diperoleh berdasarkan pengamatan bahwa nilai *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* dari Solid-SNEDDS memiliki tren penurunan dari 1,4:1 hingga 1,5:1 seperti yang ditampilkan pada tabel 5.3, yang menandakan bahwa sifat alir dari rasio 1,5:1 lebih baik dari 1,4:1. Dengan demikian, bila nilai rasio ini dicoba untuk dinaikkan menjadi sekitar 1,6:1 hingga 1,8:1, ada kemungkinan bahwa sifat alir dari Solid-SNEDDS juga akan menjadi lebih baik dan akan dapat mengompensasi sifat alir yang kurang baik dari *Croscarmellose Sodium* ketika keduanya dicampurkan. Akan tetapi, perlu diperhatikan bahwa meningkatkan nilai rasio SNEDDS dan Aerosil-200 tentu akan beresiko membuat serbuk menjadi lebih lengket dan justru akan membuat serbuk menjadi lebih sulit untuk mengalir dengan baik karena saling melekat satu sama lain. Selain itu juga terdapat kemungkinan bahwa tren penurunan nilai *Compressibility Index* dan *Hausner's Ratio* hanya terjadi pada rasio 1,4:1 hingga 1,5:1 dan tidak berlanjut pada rasio berikutnya. Dengan demikian, solusi ini belum

dapat dipastikan sebagai solusi yang sesuai untuk mengatasi permasalahan sifat alir serbuk FDT, namun tetap dapat dijadikan sebagai titik awal untuk dapat memperbaiki sifat alir serbuk tersebut.

6.1.3 Seleksi Tekanan Pengempaan

Dalam pembuatan tablet FDT, seleksi tekanan pengempaan menjadi salah satu aspek yang sangat vital. Hal ini disebabkan karena nilai tekanan pengempaan akan sangat mempengaruhi tiga aspek vital lainnya dari FDT, yaitu waktu disintegrasi, friabilitas, dan *hardness*. Apabila nilai tekanan terlalu tinggi, maka tablet akan sulit terdisintegrasi dengan cepat, sedangkan bila nilai tekanan terlalu rendah, maka tablet akan rapuh dan mudah hancur. Berdasarkan Eryani *et al.* (2014), nilai tekanan pengempaan yang sesuai untuk digunakan dalam pembuatan FDT adalah sebesar 4 kg. Tentunya nilai tekanan sebesar 4 kg tersebut tidak langsung dapat diterapkan dalam penelitian ini, sebab penentuan nilai tekanan optimal juga dipengaruhi oleh karakteristik bahan tablet yang digunakan, sehingga seleksi tekanan harus tetap dilakukan. Akan tetapi, keterbatasan pada mesin kempa tablet menimbulkan kesulitan dalam melakukan seleksi nilai tekanan, sehingga seleksi kemudian dilakukan hanya dengan mengandalkan pada satuan gerigi/bilah yang ada pada mesin kempa tablet tersebut. Oleh karena itu, tidak diketahui secara pasti nilai tekanan yang dihasilkan oleh gerigi nomor 7 yang digunakan sebagai tekanan optimal dalam penelitian ini. Meskipun demikian, bila berpedoman pada hasil evaluasi yang ditampilkan pada tabel 5.6, dapat dikatakan bahwa gerigi nomor 7 merupakan pilihan terbaik yang dapat diambil, sebab gerigi nomor 7 cukup mampu menghasilkan waktu disintegrasi yang singkat meskipun sedikit mengorbankan aspek friabilitas dari FDT

6.1.4 Optimasi Formula FDT

Hasil evaluasi waktu disintegrasi, friabilitas, *wetting time*, dan *hardness* dari tablet FDT yang dicantumkan pada tabel 5.7 menunjukkan bahwa dari keempat parameter utama yang diujikan tersebut, hanya parameter waktu disintegrasi dan *wetting time* yang memberikan hasil yang dapat diterima, sedangkan parameter friabilitas dan *hardness* tidak sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan. Bila dilihat lebih spesifik terhadap masing-masing parameter, dapat dilihat bahwa waktu disintegrasi, *wetting time*, dan *hardness* menunjukkan tren penurunan dari F1 hingga F4, sedangkan friabilitas menunjukkan tren peningkatan. Seluruh hasil ini memiliki keterkaitan dengan persentase *Croscarmellose Sodium* yang juga meningkat dari F1 hingga F4. Persentase *Croscarmellose Sodium* akan berbanding terbalik dengan waktu disintegrasi dan *wetting time*, karena jumlah *Croscarmellose Sodium* yang semakin banyak akan dapat mempercepat disintegrasi serta membentuk banyak pori-pori kapiler yang memudahkan air untuk meresap dan membasahi tablet. Dengan demikian, hasil waktu disintegrasi dan *wetting time* tersebut sesuai dengan teori umum dari kinerja *Croscarmellose Sodium* sebagai superdisintegrasi.

Akan tetapi, perlu diperhatikan bahwa perbandingan terbalik antara persentase *Croscarmellose Sodium* dengan waktu disintegrasi dan *wetting time* tidak selalu berlangsung konstan, sebab *Croscarmellose Sodium* memiliki sifat *gelling* yang membuatnya dapat membentuk gel ketika digunakan dalam persentase yang semakin tinggi, dan pembentukan gel tersebut justru akan meningkatkan waktu disintegrasi dan *wetting time* (Priyanka and Vandana, 2013). Dalam penelitian ini, efek *gelling* dari *Croscarmellose Sodium* tidak teramati, sebab

persentase tertinggi dari *Croscarmellose Sodium* yang digunakan hanya sebesar 5% yang masih termasuk dalam batas normal penggunaan *Croscarmellose Sodium* dalam formulasi tablet FDT.

Selain korelasinya dengan *Croscarmellose Sodium*, terdapat aspek lainnya dari waktu disintegrasi dan *wetting time* yang dapat ditelusuri lebih lanjut, yaitu hubungan antara keduanya satu sama lain. Berdasarkan Pabari and Ramtoola (2012), waktu disintegrasi dan *wetting time* memiliki hubungan korelasi langsung, sebab semakin kecil *wetting time* dari suatu tablet, maka semakin kecil pula waktu yang dibutuhkan oleh tablet tersebut untuk terdisintegrasi. Analisis regresi linear terhadap waktu disintegrasi dan *wetting time* dari F1 hingga F4 menghasilkan nilai koefisien korelasi (r^2) sebesar 0,9785, yang menunjukkan bahwa keduanya cukup memiliki hubungan langsung. Bila dikaitkan kembali dengan *Croscarmellose Sodium*, adanya korelasi ini disebabkan oleh mekanisme kerja *wicking dan swelling* dari *Croscarmellose Sodium* yang berperan dalam mempengaruhi keduanya. *Wicking* dan *Swelling* akan membantu tablet untuk terdisintegrasi ketika kontak dengan air, dan *Wicking* akan menciptakan pori-pori kapiler yang memudahkan air untuk meresap dan membasahi tablet. Dengan kata lain, korelasi langsung antara waktu disintegrasi dan *wetting time* ini terjadi akibat keberadaan *Croscarmellose Sodium*.

Di sisi lain, evaluasi *Hardness* dan friabilitas menunjukkan bahwa FDT yang dihasilkan cenderung semakin rapuh dari F1 hingga F4, dan tingkat kerapuhan ini sudah melebihi batas persyaratan yang diizinkan. Nilai umum dari friabilitas berada pada kisaran <1%, sedangkan nilai *Hardness* dari tablet FDT berada pada kisaran 3-5 kg. Timbulnya hasil yang melebihi batas persyaratan ini disebabkan karena pembuatan seluruh tablet FDT dari F1 hingga F4

menggunakan nilai tekanan gerigi nomor 7 yang menghasilkan FDT rapuh dan mudah ruptur namun dapat terdisintegrasi dengan cepat seperti yang dijabarkan pada tabel 5.5 dan 5.6. Dengan kata lain, demi untuk memfasilitasi disintegrasi cepat yang menjadi ciri khas FDT, seluruh tablet FDT dari F1 hingga F4 terpaksa dibuat menjadi rapuh dan ruptur. Namun setelah dievaluasi, tingkat kerapuhan yang dihasilkan oleh FDT dari F1 hingga F4 ternyata melebihi batas friabilitas dan *hardness* yang diizinkan. Dalam hal ini, menyeimbangkan antara waktu disintegrasi yang cepat dengan tetap mempertahankan aspek kekerasan dan friabilitas memang menjadi suatu tantangan dan kesulitan khusus yang selalu dihadapi dalam pembuatan sediaan FDT, sehingga permasalahan ini dianggap sebagai salah satu kelemahan utama dari bentuk sediaan FDT (Siddiqui *et al.*, 2010; Parveen *et al.*, 2018).

Nilai *hardness* dari formula F1 hingga F4 mengalami tren penurunan seperti pada evaluasi waktu disintegrasi dan *wetting time*, yang menandakan bahwa tingkat kekerasan tablet menurun dari F1 hingga F4. Hal serupa juga terjadi pada friabilitas yang mengalami tren peningkatan, yang menandakan bahwa kerapuhan tablet meningkat dari F1 hingga F4. Bila dikaitkan dengan komposisi formula F1 hingga F4, timbulnya tren dari nilai *hardness* dan friabilitas tersebut dapat disebabkan oleh peningkatan persentase *Croscarmellose Sodium* (Satpute *et al.*, 2013)

Formula terbaik yang dipilih berdasarkan pertimbangan dari hasil evaluasi waktu disintegrasi, *wetting time*, friabilitas, dan *hardness* adalah formula F3 dengan persentase *Croscarmellose Sodium* 4%. Formula ini dipilih karena mampu memenuhi waktu disintegrasi kurang dari 3 menit dan memiliki nilai *wetting time* yang cukup singkat, meskipun harus mengorbankan friabilitas dan *hardness*. F4

tidak dipilih karena karakteristik tablet yang dihasilkan jauh lebih rapuh dibandingkan F3, meskipun F4 memiliki waktu disintegrasi yang lebih singkat dibandingkan F3. F1 dan F2 tidak dipilih karena keduanya tidak memenuhi waktu disintegrasi kurang dari 3 menit yang menjadi persyaratan dasar dari sediaan FDT. Meskipun formula F3 dipilih sebagai formula terbaik, hal tersebut tidak berarti bahwa F3 merupakan formula optimal, karena aspek friabilitas dan *hardness* dari F3 harus diperbaiki lebih lanjut dalam penelitian berikutnya untuk benar-benar menghasilkan formula FDT optimal yang memenuhi seluruh spesifikasi ideal dari FDT.

Evaluasi parameter tambahan dari tablet FDT yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan keseragaman kandungan yang telah ditampilkan pada tabel 5.12 dan 5.14 menunjukkan hasil yang konstan, seragam, dan memenuhi spesifikasi yang diinginkan. Khusus untuk parameter keseragaman kandungan, nilai kandungan yang berlebih pada awal pengukuran disebabkan oleh kesalahan penggunaan blanko pada spektrofotometer UV-Vis yang tidak memperhitungkan pengaruh eksipien terhadap absorbansi nifedipin di panjang gelombang 235,6 nm. Hal ini dilakukan karena peninjauan struktur kimia dari masing-masing eksipien FDT menunjukkan bahwa setiap eksipien tersebut tidak memiliki struktur yang mirip dengan struktur kimia nifedipin, sehingga eksipien dianggap tidak memiliki absorbansi yang mengganggu absorbansi nifedipin. Akan tetapi, melalui suatu mekanisme yang belum diketahui pasti, eksipien FDT mampu memberikan absorbansi pada panjang gelombang 235,6 nm sebesar $0,169 \pm 2,082 \cdot 10^{-3}$. Mekanisme timbulnya absorbansi yang belum diketahui secara pasti ini juga membuat identitas dari eksipien yang menyebabkan timbulnya absorbansi tidak diketahui. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengukuran absorbansi secara

satu persatu terhadap setiap eksipien FDT pada panjang gelombang 235,6 nm untuk mengetahui identitas dari eksipien yang menimbulkan absorbansi. Selain itu, prosedur pengukuran keseragaman kandungan untuk sediaan FDT ini harus direvisi dengan menyertakan cara pembuatan blanko agar tidak memberikan hasil pengukuran yang bias.

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam penelitian dan pengembangan bentuk sediaan FDT yang dikombinasikan dengan SNEDDS untuk membantu meningkatkan kelarutan obat di dalam air, khususnya obat-obat BCS Kelas II.

6.3 Keterbatasan Penelitian

- 1) Penelitian masih belum dapat menghasilkan formula FDT optimal yang memenuhi seluruh spesifikasi ideal dari sediaan FDT.
- 2) Pengujian disolusi pada tablet FDT untuk mempelajari profil pelepasan nifedipin secara in-vitro tidak dapat dilakukan karena keterbatasan waktu penelitian.
- 3) Pengujian disolusi intrinsik pada sediaan Solid-SNEDDS untuk mengetahui profil pelepasan nifedipin dari Solid-SNEDDS tidak dapat dilakukan karena keterbatasan waktu dan instrumen penelitian.
- 4) Pengujian ukuran partikel dengan PSA (*Particle Size Analyzer*) dan mikroskop elektron terhadap hasil disolusi intrinsik Solid-SNEDDS tidak dapat dilakukan karena keterbatasan waktu penelitian, sehingga

kondisi globul SNEDDS setelah terdisolusi masih belum dapat diketahui secara pasti.

- 5) Identifikasi terhadap jenis eksipien FDT yang bertanggung jawab terhadap terjadinya gangguan absorbansi pada nifedipin di panjang gelombang 235,6 nm tidak dapat dilakukan karena keterbatasan waktu penelitian.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

- 1) Rasio SNEDDS dan Aerosil-200 yang semakin tinggi akan meningkatkan sifat lengket dan granul sehingga akan membuat serbuk Solid-SNEDDS menjadi sulit mengalir, sedangkan rasio yang semakin rendah akan menciptakan perbedaan densitas antar massa serbuk yang memperburuk sifat alir dan membuat serbuk tidak homogen. Rasio ideal yang dapat menyeimbangkan seluruh aspek homogenitas, sifat lengket, jumlah granul, serta sifat alir dari serbuk Solid-SNEDDS adalah rasio 1,5:1.
- 2) Konsentrasi *Croscarmellose Sodium* yang semakin tinggi akan mempercepat waktu disintegrasi dan *wetting time* pada FDT serta akan meningkatkan kerapuhan dan menurunkan kekerasan FDT. Formula dengan waktu disintegrasi dan *wetting time* yang cepat, sekaligus dengan nilai friabilitas dan *hardness* terbaik adalah formula F3 dengan persentase *Croscarmellose Sodium* 4%.

7.2 Saran

Dalam penelitian berikutnya, harus dilakukan proses optimasi ulang untuk mengurangi kerapuhan dan meningkatkan integritas dari FDT, sehingga akan dapat diperoleh FDT optimal yang dapat memenuhi seluruh spesifikasi ideal dari FDT. Selain itu juga perlu dilakukan beberapa pengujian tambahan untuk

mengevaluasi lebih lanjut kualitas dari sediaan kombinasi SNEDDS dan FDT, diantaranya adalah 1) Pengujian disolusi pada FDT, 2) Pengujian disolusi intrinsik pada Solid-SNEDDS, 3) Pengujian ukuran partikel dengan PSA (*Particle Size Analyzer*) dan mikroskop elektron pada hasil disolusi, serta 4) Identifikasi terhadap jenis excipien FDT yang menimbulkan gangguan absorpsi nifedipin pada panjang gelombang 235,6 nm.



DAFTAR PUSTAKA

- Aboutaleb H.A., Kharshoum R.M., Ismail H.R. Formulation and Optimization of Solid Self-Nanoemulsifying System Using Porous Carriers for Oral Delivery of Cinnarizine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2016, 1(8): 433-438
- Aisy Z.H. 2019. Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin dengan Metode Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang
- Ali H.H. and Hussein A.A. Oral Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Candesartan Citexetil: Formulation, Characterization, and In Vitro Drug Release Studies. *AAPS Open*, 2017, 3 (6): 1-17
- Amrutkar C., Salunkhe K.S., Chaudhari S.R. Review on Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *American Journal of Pharmtech Research*, 2014, 4 (3): 44-61
- Awasthi R., Sharma G., Dua K., Kulkarni G.T. Fast Disintegrating Drug Delivery Systems: A Review with Special Emphasis on Fast Disintegrating Tablets. *Journal of Chronotherapy and Drug Delivery*, 2013, 4 (1): 15-30
- Bhagwat D.A. and D'Souza J.I. Formulation and Evaluation of Solid Self Micro Emulsifying Drug Delivery System Using Aerosil-200 as Solid Carrier. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2012, 1 (12): 414-419
- Bhanshe N.D. and Shah C.N. A Review of Research Study on Self-Emulsifying Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 2016, 6 (5): 621-627
- Bhowmik D., Chiranjib B., Krishnakanth, Pankaj R., Chandira M. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2009, 1(1): 163-177
- Bhowmik D., Singh A., Gautam D., Kumar K.P.S. Immediate Release Drug Delivery System – A Novel Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 2016, 4 (6): 197-202
- Bhusnure O.G. Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablet of Nifedipine by QbD Approach. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 2015, 4 (3): 198-229
- Campos M.M. and Ferreira M.C. A Comparative Analysis of the Flow Properties Between Two Alumina-Based Dry Powders. *Advances in Material Science and Engineering*, 2013, 13 (4): 1-7
- Chatterjee B., Almurisi S.H., Dukhan M.A.A., Mandal U.K., Sengupta P. Controversies with Self-Emulsifying Drug Delivery System from Pharmacokinetic Point of View. *Drug Delivery*, 2016, 23 (9): 3639-3652

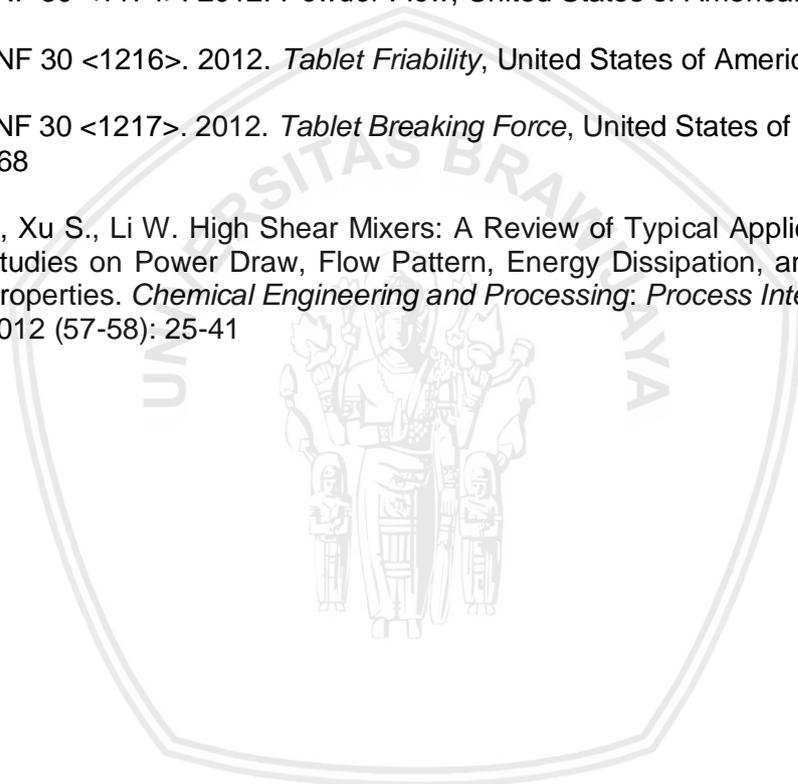
- Chaudhari J.Y., Tekade B.W., Thakre V.M., Patil V.R. Formulation and Evaluation of Nifedipine Liquisolid Tablet. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2014, 5(2): 588-595
- Chavda H.V., Patel C.N., Anand I.S. Biopharmaceutics Classification System. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2010, 1 (1): 62-69
- Cherniakov I., Domb A.J., Hoffman A. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System: An Update of the Biopharmaceutical Aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2014, 12 (7): 1-13
- Clark M.A., Finkel R., Rey J.A., Whalen K., 2012. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, 5th Ed., Wolters Kluwer, Philadelphia, p. 237
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Desai P.M., Liew C.V., Heng P.W.S. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105 (16): 2545-2555
- Elkhodairy K.A., Hassan M.A., Afifi S.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Flutamide. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2014, 22: 53-61
- Eryani M.C., Wikarsa S., Soemirtapura Y.C. Formulasi dan Evaluasi *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) Loratadin. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 2014, 39(1-2): 26-32
- Gupta S., Kesarla R., Omri A. Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying System. *International Scholarly Research Notices Pharmaceutics*, 2013, 13 (10): 1-17
- Jadhav N.R., Paradkar A.R., Salunkhe N.H., Karade R.S., Mane G.G. Talc: A Versatile Pharmaceutical Excipient. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013, 2 (6): 4639-4660
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies Inc., USA, p. 183-184
- Khan S., Shahi S., Borde S., Shaikh S. Fast Dissolving Tablets: A Novel Drug Delivery System. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2017, 4 (12): 161-172
- Kuruvila F.S., Mathew F., Kuppuswamy S. Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Development, Applications, and Future Perspective: A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 4 (3): 651-669

- Li J. and Wu Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*, 2014, 14 (2): 21-43
- Lüllmann H., Mohr K., Hein L., Bieger D., 2005. *Color Atlas of Pharmacology* 3rd Ed., Thieme Medical Publishers, Stuttgart, p. 32-39
- Markl D. and Zeitler J.A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm Res*, 2017, 34 (10): 890-917
- Mennickent S., Contreras J., Schulz B., Diego M. High Performance Thin Layer Chromatographic Determination of Nifedipine in Human Serum After Liquid-Liquid Extraction. *Quimica Nova*, 2012, 35 (2): 411-415
- Mohanachandran P.S., Sindhumol P.G., Kiran T.S. Superdisintegrants: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2011, 6 (1): 105-109
- Mor J., Chauhan P., Jalwal P. Development and Evaluation of Oral Fast Dissolving Tablets of Lornoxicam using Superdisintegrants – A Comparative Study. *The Pharma Innovation Journal*, 2016, 5 (7): 1-7
- Motawea A., Borg T., Tarshoby M., Gawad A.E.G. Nanoemulsifying Drug Delivery System to Improve the Bioavailability of Piroxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2016.
- Nagar P., Singh K., Chauhan I., Verma M., Yasir M., Khan A., Sharma R., et al. Orally Disintegrating Tablets: Formulation, Preparation Techniques, and Evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011, 1 (4): 35-45
- Naveen P., Harish M., Reddy C.R., Raghu A., Kumar M.S. Review on Dissolution Testing for Pharmaceutical Dosage Forms. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, 1 (2): 206-226
- Ogata K. A Review: Recent Progress on Evaluation of Flowability and Floodability of Powder. *KONA Powder and Particle Journal*, 2018, 20 (1): 1-17
- Pabari R.M. and Ramtoola Z. Effect of Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacist*, 4 (3): 157-163
- Pahwa R. and Gupta N. Superdisintegrants in the Development of Orally Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 2011, 2 (11): 2767-2780
- Parveen S., Panda P., Vishwakarma D.K., Mishra J.N. Fast Dissolving Tablet: A Study on Novel Drug Delivery System (A Review). *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2018, 3 (2): 73-79

- Priyanka S. and Vandana S. A Review Article On: Superdisintegrants. *International Journal of Drug Research and Technology*, 2013, 3 (4): 76-87
- PubChem CID 11177. 2018. Magnesium Stearate (Online), https://pubchem.ncbi.nlm.gov/compound/magnesium_stearate, diakses 21 September 2018)
- PubChem CID 14055602. 2018. Cellulose, Microcrystalline (Online), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14055602>, diakses 21 September 2018)
- PubChem CID 16211421. 2018. Dioxosilane;Oxomagnesium;Hydrate (Online), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/talc>, diakses 21 September 2018)
- PubChem CID 23706213. 2018. Carboxymethylcellulose Sodium (Online), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23706213#section=Top>, diakses 27 September 2018)
- PubChem CID 24261. 2018. Silicon Dioxide (Online), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Silica>, diakses 21 September 2018)
- PubChem CID 4485. 2018. Nifedipine (Online), (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nifedipine#section=Top>, diakses 15 September 2018)
- PubChem CID 6251. 2018. Manitol (Online), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-mannitol>, diakses 21 September 2018)
- Qiu J., Khalloufi S., Martynenko A., Dalen G.V., Schutyser M., Rivera C.A. Porosity, Bulk Density, and Volume Reduction During Drying: Review of Measurement Methods and Coefficient Determinations. *Drying Technology*, 2015, 33 (14): 1681-1699
- Rahane R.D and Rachh P.R. A Review on Fast Dissolving Tablet. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2018, 8(5): 50-55
- Rahman M.A. and Muhajid M. Development of Self-Nanoemulsifying Tablet (SNET) for Bioavailability Enhancement of Setraline. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 54 (1): 1-14
- Rane D.R., Gulve H.N., Patil V.V., Thakare V.M., Patil V.R. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablet of Albendazole. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2012, 1 (10): 311-316
- Rawat S., Derle D.V., Fukte S.R., Shinde P.R., Parve B.S. Superdisintegrants: An Overview. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, 3 (5): 263-278
- Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed., Pharmaceutical Press, Washington, p. 206-208

- Sachan N.K., Bhattacharya A., Pushkar S., Mishra A. Biopharmaceutical Classification System: A Strategic Tool for Oral Drug Delivery Technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009, 3 (2): 76-81
- Saleem M., Shahin M., Srinivas B., Begum A. Evaluation of Tablets by Friability Apparatus. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2014, 4 (4): 837-840
- Satpute M.M. and Tour N.S. Formulation and In-Vitro Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Metoprolol Tartrate. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 49 (4): 783-792
- Savale S.K. A Review – Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 2015, 4 (6): 385-397
- Shah R.B., Tawakkul M.A., Khan M.A. Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9 (1): 250-258
- Sharma M., Sharma R., Jain D.K. Nanotechnology Based Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Antihypertensive Drugs. *Scientifica*, 2016, 16 (10): 1-11
- Shukla S.N., Modi D.C., Shah D.P. A Review on Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System: An Approach for Bioavailability Enhancement. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2016, 5 (5): 302-316
- Siddiqui M.N., Garg G., Sharma P.K. Fast Dissolving Tablets: Preparation, Characterization, and Evaluation: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2010, 4(2): 87-96
- Singh C.L., Rajput N., Monga M. A Review on Fast Dissolving Tablets (FDTs). *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 2 (11): 1572-1581
- Soni G.C., Prajapati S.K., Chaudhri N. Self Nanoemulsion: Advance Form of Drug Delivery System. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, 3 (10): 410-436
- Sweetman S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed., Edited by Sweetman SC, Pharmaceutical Press, London, p. 1350-1357
- Tanvi G.P., Sanjay C.R., Kishor S., Sachin G., Snehal H.T. A Review on Formulation Techniques of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Journal of Advanced Drug Delivery*, 2016, 3 (3): 34-41
- Uddin M.S., Mamun A.A., Tasnu T., Asaduzzaman M. In-Process and Finished Products Quality Control Test for Pharmaceutical Tablets According to Pharmacopeias. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7 (9): 180-185

- U.S. FDA. 2008. *Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets*, United States of America. p. 2
- USP 35/NF 30 <616>. 2012. *Bulk Density and Tapped Density*, United States of America. p. 226
- USP 35/NF 30 <701>. 2012. *Disintegration*, United States of America. p. 262
- USP 35/NF 30 <711>. 2012. *Dissolution*, United States of America. p. 263
- USP 35/NF 30 <1174>. 2012. *Powder Flow*, United States of America. p. 688
- USP 35/NF 30 <1216>. 2012. *Tablet Friability*, United States of America. p. 725
- USP 35/NF 30 <1217>. 2012. *Tablet Breaking Force*, United States of America. p. 868
- Zhang J., Xu S., Li W. High Shear Mixers: A Review of Typical Applications and Studies on Power Draw, Flow Pattern, Energy Dissipation, and Transfer Properties. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2012 (57-58): 25-41



Lampiran 1. Data Evaluasi Rasio SNEDDS : Aerosil-200 1:1, 1:2, dan 2:1

Bulk Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
1:1	0,6	6,4	0,09375	0,096 ± 1,746.10 ⁻³
	0,6	6,2	0,096774194	
	0,6	6,2	0,096774194	
1:2	0,6	9,2	0,065217391	0,067 ± 1,482.10 ⁻³
	0,6	9	0,066666667	
	0,6	8,8	0,068181818	
2:1	2	5,4	0,37037037	0,396 ± 0,023
	2	5	0,4	
	2	4,8	0,416666667	

Tapped Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
1:1	0,6	4,6	0,130434783	0,134 ± 3,423.10 ⁻³
	0,6	4,4	0,136363636	
	0,6	4,4	0,136363636	
1:2	0,6	6,6	0,090909091	0,09 ± 1,544.10 ⁻³
	0,6	6,8	0,088235294	
	0,6	6,6	0,090909091	
2:1	2	4,4	0,454545455	0,477 ± 0,023
	2	4,2	0,476190476	
	2	4	0,5	

Compressibility Index

Rasio	Hasil (%)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
	28,125		
1:1	29,03225806 29,03225806	28,729 \pm 0,524	Buruk
	28,26086957		
1:2	24,44444444 25	25,902 \pm 2,062	Buruk
	18,51851852		
2:1	16 16,66666667	17,062 \pm 1,305	Baik

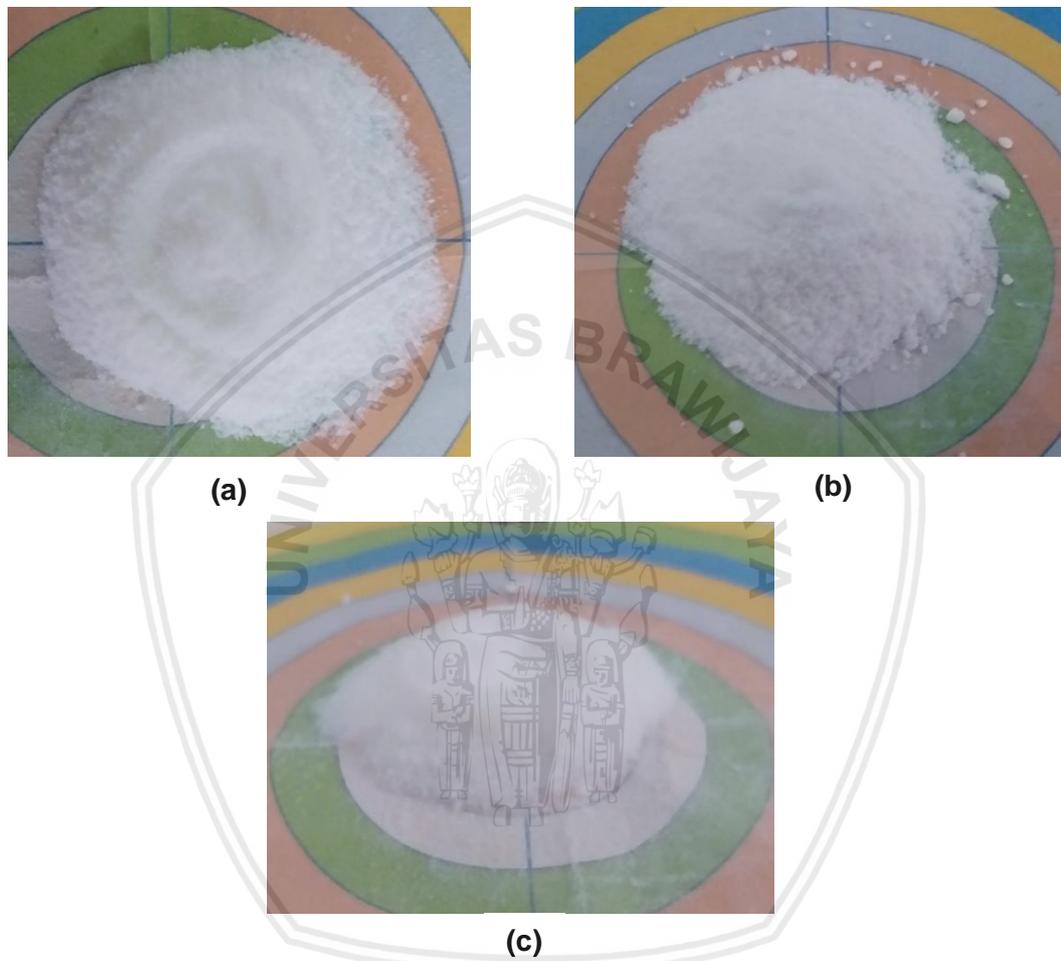
Hausner's Ratio

Rasio	Hasil	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
	1,391304348		
1:1	1,409090909 1,409090909	1,403 \pm 0,01	Buruk
	1,393939394		
1:2	1,323529412 1,333333333	1,35 \pm 0,038	Buruk
	1,227272727		
2:1	1,19047619 1,2	1,205 \pm 0,019	Baik

Sudut Istirahat

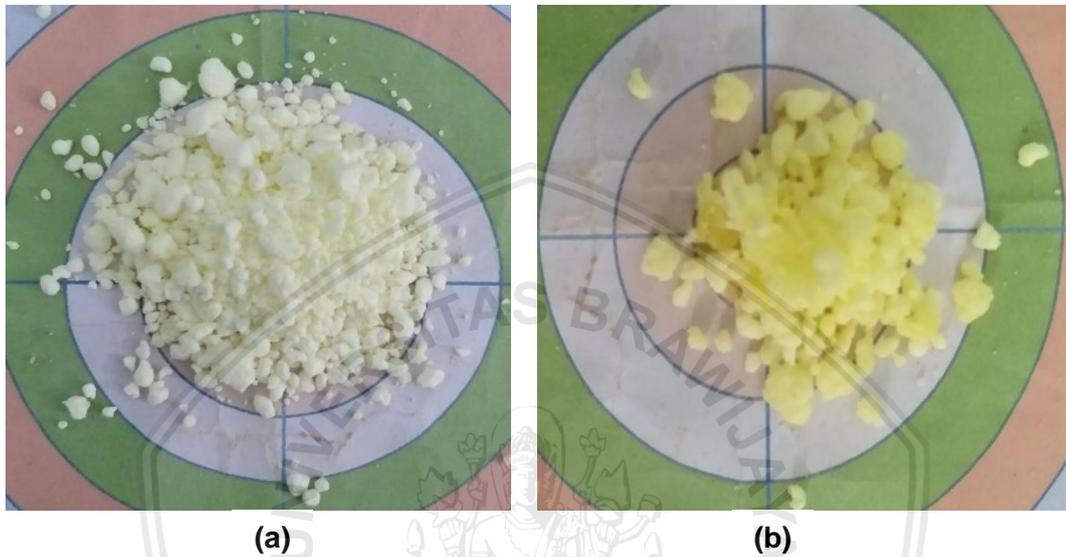
Rasio	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut ($^{\circ}$)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
1:1	-	-	-	-	-
1:2	-	-	-	-	-
2:1	1,5	2,5	30,964		
	1,7	2,5	34,216	31,573 \pm 2,397	Sangat Baik
	1,7	3	29,539		

Lampiran 2. Gambar Solid-SNEDDS dengan Rasio SNEDDS : Aerosil-200
1:1, 1:2, dan 2:1



Gambar 1. Solid-SNEDDS dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 (a) 1:1; (b) 2:1; (c) 1:2

Lampiran 3. Gambar Solid-SNEDDS dengan Rasio SNEDDS : Aerosil-200 3:1 dan 4:1



Gambar 2. Solid-SNEDDS dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 (a) 3:1 dan (b) 4:1

Lampiran 4. Data Evaluasi Rasio SNEDDS : Aerosil-200 2,2:1, 2,4:1, dan 2,6:1

Bulk Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
2,2:1	2	4,2	0,476190476	0,462 ± 0,012
	2	4,4	0,454545455	
	2	4,4	0,454545455	
2,4:1	2	4,6	0,434782609	0,448 ± 0,011
	2	4,4	0,454545455	
	2	4,4	0,454545455	
2,6:1	2	4,6	0,434782609	0,423 ± 0,01
	2	4,8	0,416666667	
	2	4,8	0,416666667	
Tapped Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
2,2:1	2	3,6	0,555555556	0,556
	2	3,6	0,555555556	
	2	3,6	0,555555556	
2,4:1	2	3,6	0,555555556	0,546 ± 0,017
	2	3,8	0,526315789	
	2	3,6	0,555555556	
2,6:1	2	3,8	0,526315789	0,509 ± 0,015
	2	4	0,5	
	2	4	0,5	

Compressibility Index

Rasio	Hasil (%)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
2,2:1	14,28571429	16,883 \pm 2,249	Baik
	18,18181818		
	18,18181818		
2,4:1	21,73913043	17,852 \pm 4,061	Baik
	13,63636364		
	18,18181818		
2,6:1	17,39130435	16,908 \pm 0,418	Baik
	16,66666667		
	16,66666667		

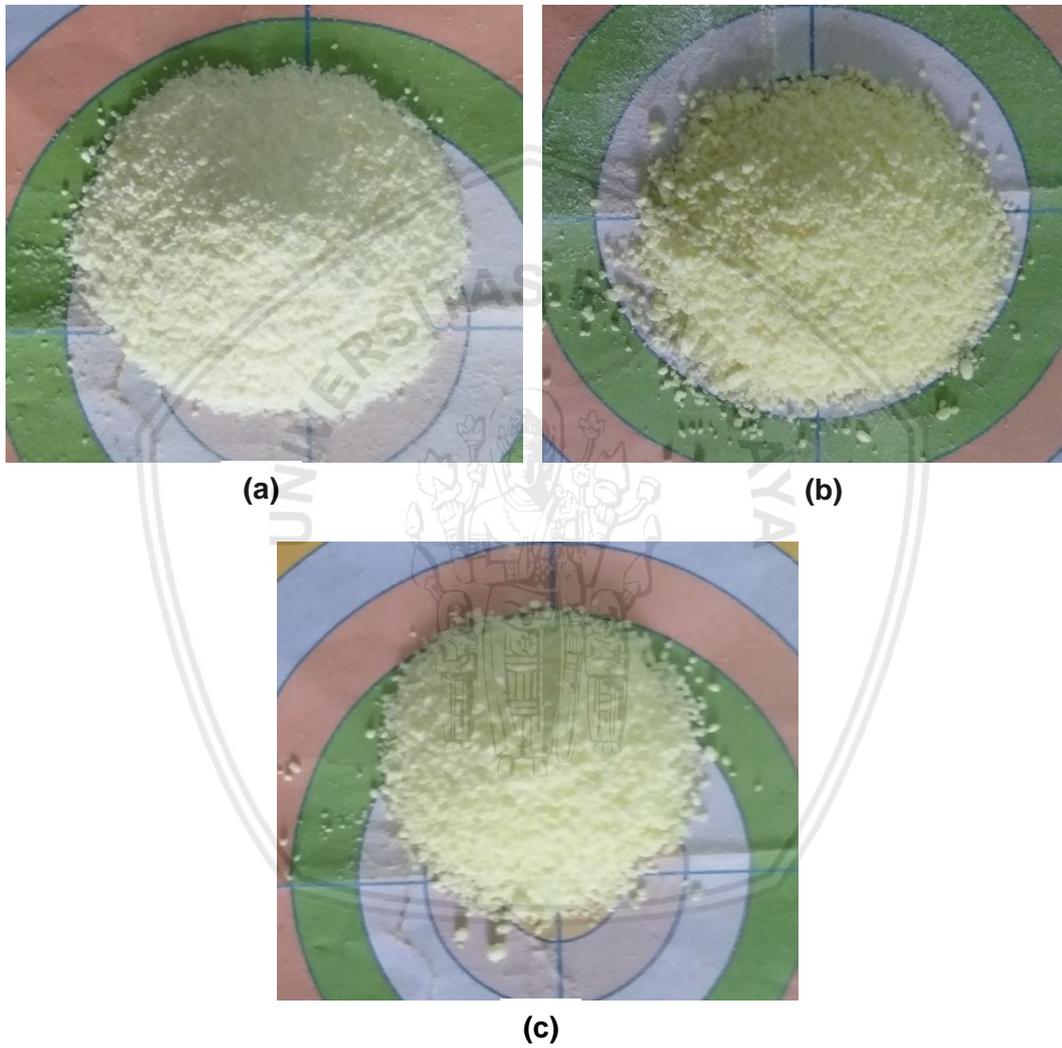
Hausner's Ratio

Rasio	Hasil	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
2,2:1	1,166666667	1,204 \pm 0,032	Baik
	1,222222222		
	1,222222222		
2,4:1	1,277777778	1,219 \pm 0,059	Baik
	1,157894737		
	1,222222222		
2,6:1	1,210526316	1,204 \pm 6,077.10 ⁻³	Baik
	1,2		
	1,2		

Sudut Istirahat

Rasio	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut (°)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
2,2:1	1	2	26,565	26,565	Sangat Baik Sekali
	1	2	26,565		
	1	2	26,565		
2,4:1	1,4	2,5	29,248	27,128 \pm 2,083	Sangat Baik Sekali
	1,2	2,35	27,051		
	1,1	2,35	25,084		
2,6:1	1,2	2,25	28,072	27,399 \pm 1,166	Sangat Baik Sekali
	1,1	2,25	26,053		
	1,2	2,25	28,072		

Lampiran 5. Gambar Solid-SNEDDS dengan Rasio SNEDDS : Aerosil-200
2,2:1; 2,4:1; dan 2,6:1



Gambar 3. Solid-SNEDDS dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 (a) 2,2:1; (b) 2,4:1; dan (c) 2,6:1

Lampiran 6. Data Evaluasi Rasio SNEDDS : Aerosil-200 1,4:1 dan 1,5:1

Bulk Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
1,4:1	2	5,6	0,357142857	0,362 ± 7,637.10 ⁻³
	2	5,6	0,357142857	
	2	5,4	0,37037037	
1,5:1	2	5	0,4	0,4
	2	5	0,4	
	2	5	0,4	

Tapped Density				
Rasio	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
1,4:1	2	4	0,5	0,509 ± 0,015
	2	3,8	0,526315789	
	2	4	0,5	
1,5:1	2	4	0,5	0,518 ± 0,015
	2	3,8	0,526315789	
	2	3,8	0,526315789	

Compressibility Index			
Rasio	Hasil (%)	Rata-rata ± SD	Interpretasi
1,4:1	28,57142857	28,88 ± 3,119	Buruk
	32,14285714		
	25,92592593		
1,5:1	20	22,667 ± 2,309	Cukup
	24		
	24		

Hausner's Ratio

Rasio	Hasil	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
1,4:1	1,4	1,408 \pm 0,062	Sangat Buruk
	1,473684211		
1,5:1	1,35	1,294 \pm 0,038	Cukup
	1,25		
	1,315789474		

Sudut Istirahat

Rasio	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut ($^{\circ}$)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
1,4:1	1,2	2,35	27,051	26,111 \pm 0,814	Sangat Baik Sekali
	1,2	2,5	25,641		
	1,2	2,5	25,641		
1,5:1	1,3	2,5	27,4744	27,371 \pm 0,759	Sangat Baik Sekali
	1,2	2,25	28,0725		
	1,2	2,4	26,5651		

Lampiran 7. Gambar Solid-SNEDDS dengan Rasio SNEDDS : Aerosil-200
1,4:1 dan 1,5:1



Gambar 4. Solid-SNEDDS dengan rasio SNEDDS : Aerosil-200 (a) 1,4:1 dan
(b) 1,5:1

Lampiran 8. Perhitungan Pembuatan Solid-SNEDDS

Untuk 80 tablet pada masing-masing formula:

- Nifedipin per tablet = 10 mg
 Untuk 80 tablet = $80 \times 10 \text{ mg Nifedipin}$
 = 800 mg Nifedipin
 Dilebihkan 10% = 880 mg Nifedipin

- Konsentrasi SNEDDS = 50 mg Nifedipin / ml SNEDDS
 Untuk 80 tablet = $\frac{880 \text{ mg} \times 1 \text{ ml}}{50 \text{ mg}}$
 = 17,6 ml SNEDDS
 = 880 mg Nifedipin / 17,6 ml SNEDDS

- Massa Total SNEDDS = 880 mg + 17.600 mg
 = 18,48 gram

- SNEDDS : Aerosil-200 (w/w) = 1,5 : 1
 Massa Aerosil-200 = $18,48 \text{ gram} \div 1,5$
 = 12,32 gram

- Total Massa Solid-SNEDDS = 18,48 gram + 12,32 gram
 = 30,8 gram

- Massa Solid-SNEDDS per tablet = $30,8 \text{ gram} \div 88$ (karena lebih 10%)
 = 350 mg

**Lampiran 9. Penimbangan Serbuk Campuran Solid-SNEDDS dan Eksipien
FDT (Serbuk FDT)**

Penimbangan untuk 1 tablet dengan massa total 500 mg:

F1		
Bahan	Persentase (%)	Massa (mg)
Croscarmellose Sodium	2	10
Microcrystalline Cellulose	20	100
Talc	1	5
Magnesium Stearat	0,5	2,5
Mannitol	6,5	32,5
Solid-SNEDDS + Nifedipin	70	350

F2		
Bahan	Persentase (%)	Massa (mg)
Croscarmellose Sodium	3	15
Microcrystalline Cellulose	20	100
Talc	1	5
Magnesium Stearat	0,5	2,5
Mannitol	5,5	27,5
Solid-SNEDDS + Nifedipin	70	350

F3		
Bahan	Persentase (%)	Massa (mg)
Croscarmellose Sodium	4	20
Microcrystalline Cellulose	20	100
Talc	1	5
Magnesium Stearat	0,5	2,5
Mannitol	4,5	22,5
Solid-SNEDDS + Nifedipin	70	350

F4		
Bahan	Persentase (%)	Massa (mg)
Croscarmellose Sodium	5	25
Microcrystalline Cellulose	20	100
Talc	1	5
Magnesium Stearat	0,5	2,5
Mannitol	3,5	17,5
Solid-SNEDDS + Nifedipin	70	350



Lampiran 10. Data Evaluasi Serbuk Campuran Solid-SNEDDS dan Eksipien
FDT (Serbuk FDT)

Bulk Density				
Formula	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
F1	2	5.2	0.384615385	0,379 ± 8,224.10 ⁻³
	2	5.2	0.384615385	
	2	5.4	0.37037037	
F2	2	5.2	0.384615385	0,395 ± 8,882.10 ⁻³
	2	5	0.4	
	2	5	0.4	
F3	2	4.8	0.416666667	0,423 ± 0,01
	2	4.8	0.416666667	
	2	4.6	0.434782609	
F4	2	4.6	0.434782609	0,441 ± 0,011
	2	4.4	0.454545455	
	2	4.6	0.434782609	

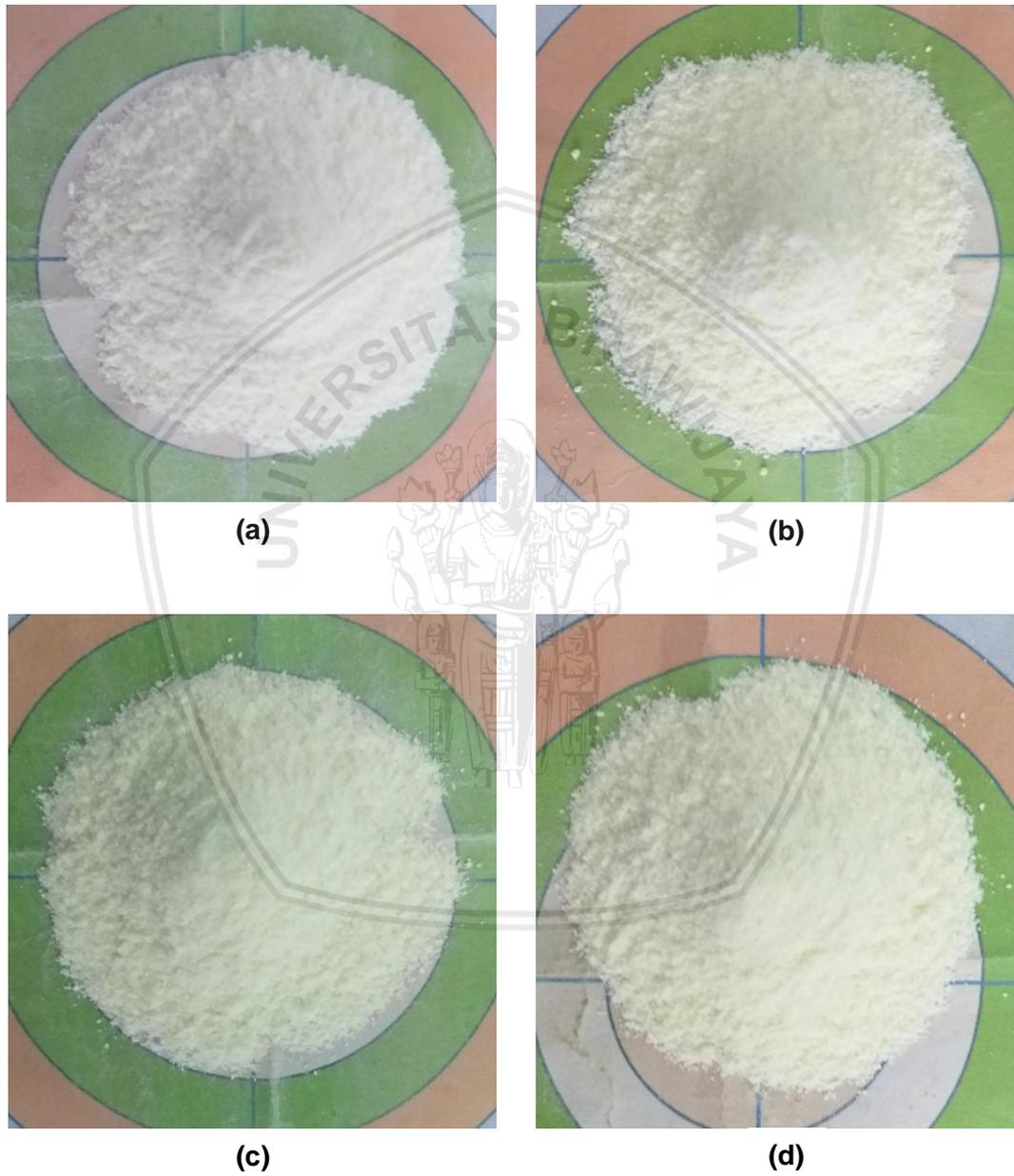
Tapped Density				
Formula	Massa (gr)	Volume (ml)	Densitas (gr/ml)	Rata-rata ± SD
F1	2	4	0.5	0,5
	2	4	0.5	
	2	4	0.5	
F2	2	3.6	0.555555556	0,546 ± 0,017
	2	3.8	0.526315789	
	2	3.6	0.555555556	
F3	2	3.4	0.588235294	0,588
	2	3.4	0.588235294	
	2	3.4	0.588235294	
F4	2	3.2	0.625	0,638 ± 0,024
	2	3.2	0.625	
	2	3	0.666666667	

Compressibility Index

Formula	Hasil (%)	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
F1	23.07692308	24,027 \pm 1,645	Cukup
	23.07692308		
	25.92592593		
F2	30.76923077	27,589 \pm 3,403	Buruk
	24		
	28		
F3	29.16666667	28,14 \pm 1,778	Buruk
	29.16666667		
	26.08695652		
F4	30.43478261	30,83 \pm 3,771	Buruk
	27.27272727		
	34.7826087		

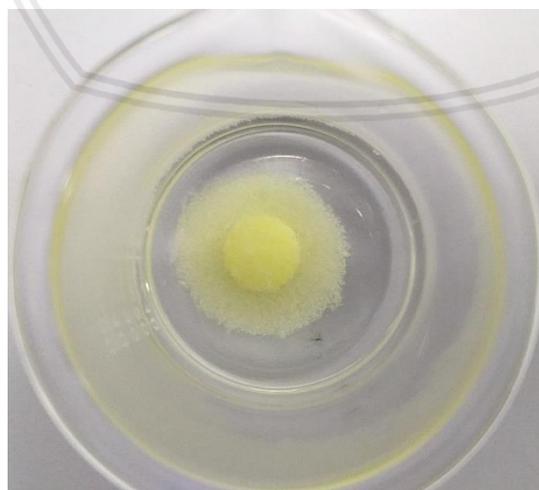
Hausner's Ratio

Formula	Results	Rata-rata \pm SD	Interpretasi
F1	1.3	1,317 \pm 0,029	Cukup
	1.3		
	1.35		
F2	1.444444444	1,383 \pm 0,065	Buruk
	1.315789474		
	1.388888889		
F3	1.411764706	1,392 \pm 0,034	Buruk
	1.411764706		
	1.352941176		
F4	1.4375	1,449 \pm 0,079	Buruk
	1.375		
	1.533333333		

Lampiran 11. Gambar Serbuk FDT**Gambar 5. Serbuk FDT (a) F1, (b) F2, (c) F3, (d) F4**

Lampiran 12. Hasil Evaluasi Waktu Disintegrasi

Formula	Waktu Disintegrasi (Detik)	Rata-Rata \pm SD
F1	271	282,167 \pm 22,445
	280	
	310	
	266	
	257	
	309	
F2	176	210,5 \pm 20,715
	199	
	213	
	236	
	221	
	218	
F3	142	144 \pm 11,099
	144	
	128	
	148	
	162	
	140	
F4	102	90,167 \pm 7,574
	87	
	90	
	95	
	80	
	87	



Gambar 6. Ilustrasi Proses Disintegrasi FDT

Lampiran 13. Hasil Evaluasi *Wetting Time*

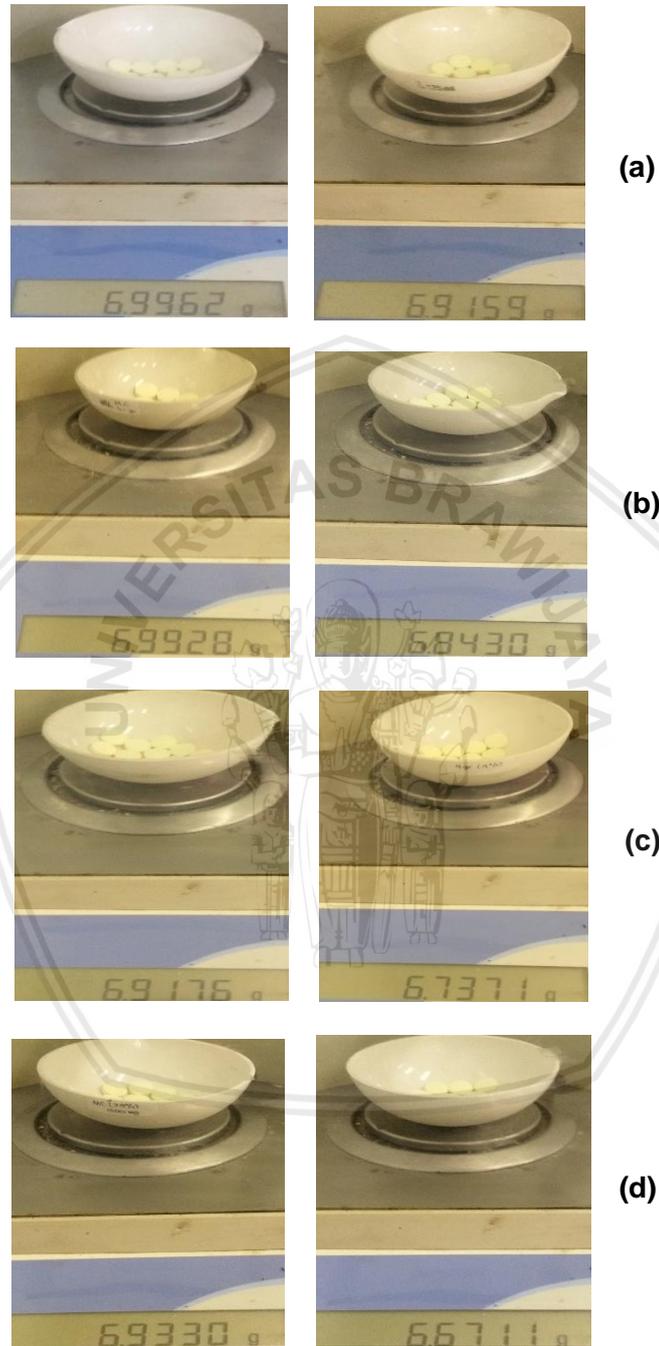
Formula	<i>Wetting Time</i> (Detik)	Rata-Rata \pm SD
F1	394	385,5 \pm 11,692
	382	
	390	
	365	
	384	
	398	
F2	328	342,5 \pm 10,252
	345	
	335	
	355	
	352	
	340	
F3	268	281 \pm 10,257
	281	
	287	
	297	
	280	
	273	
F4	201	217,333 \pm 12,596
	221	
	235	
	210	
	227	
	210	

Gambar 7. Ilustrasi *Wetting Time* FDT

Lampiran 14. Hasil Evaluasi *Hardness*

Formula	<i>Hardness</i> (Kg)	Rata-Rata \pm SD
F1	2	1,833 \pm 0,258
	2	
	1,5	
	1,5	
	2	
	2	
F2	1,5	1,417 \pm 0,204
	1,5	
	1	
	1,5	
	1,5	
	1,5	
F3	1,5	1,333 \pm 0,258
	1,5	
	1	
	1,5	
	1	
	1,5	
F4	1	1,083 \pm 0,204
	1	
	1,5	
	1	
	1	
	1	

Gambar 8. *Hardness Tester*

Lampiran 15. Data Penimbangan Evaluasi Friabilitas

Gambar 9. Nilai penimbangan pada evaluasi Friabilitas (bagian kiri sebelum evaluasi, bagian kanan setelah evaluasi) a) F1, b) F2, c) F3, d) F4

Lampiran 16. Hasil Analisis SPSS terhadap Parameter Utama

- Waktu Disintegrasi

1) Uji Normalitas

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
2%	.217	6	.200 [*]	.875	6	.246
3%	.215	6	.200 [*]	.952	6	.757
4%	.193	6	.200 [*]	.957	6	.798
5%	.175	6	.200 [*]	.967	6	.873

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi data normal ($p > 0,05$)

2) Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Disintegrasi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.718	3	20	.072

Variasi data homogen ($p > 0,05$)

3) Uji One Way ANOVA

ANOVA

Disintegrasi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	124335.792	3	41445.264	148.892	.000
Within Groups	5567.167	20	278.358		
Total	129902.958	23			

Data berbeda secara signifikan ($p < 0,05$)

- **Wetting Time**

- 1) Uji Normalitas

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
2%	.216	6	.200*	.923	6	.527
3%	.156	6	.200*	.970	6	.890
4%	.167	6	.200*	.977	6	.933
5%	.220	6	.200*	.960	6	.823

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi data normal ($p > 0,05$)

- 2) Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Wetting

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.263	3	20	.851

Variasi data homogen ($p > 0,05$)

- 3) Uji One Way ANOVA

ANOVA

Wetting

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	96827.500	3	32275.833	255.313	.000
Within Groups	2528.333	20	126.417		
Total	99355.833	23			

Data berbeda secara signifikan ($p < 0,05$)

- **Hardness**

1) Uji Normalitas

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
2%	.407	6	.002	.640	6	.001
3%	.492	6	.000	.496	6	.000
4%	.407	6	.002	.640	6	.001
5%	.492	6	.000	.496	6	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi data tidak normal ($p < 0,05$)

2) Uji Kruskal-Wallis

Test Statistics^{a,b}

	Hardness
Chi-Square	13.768
df	3
Asymp. Sig.	.003

Data berbeda secara signifikan ($p < 0,05$)

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Kelompok

Lampiran 17. Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot

No.	F1		F2		F3		F4	
	Bobot (mg)	Persen Deviasi (%)	Bobot (mg)	Persen Deviasi (%)	Bobot (mg)	Persen Deviasi (%)	Bobot (mg)	Persen Deviasi (%)
1	498.1	0.38	499.9	0.02	497.1	0.58	504.1	0.82
2	500.4	0.08	500.7	0.14	498	0.4	500.5	0.1
3	501.1	0.22	500.5	0.1	494	1.2	505.1	1.02
4	500.3	0.06	500	0	494.4	1.12	507.4	1.48
5	501.9	0.38	490.9	1.82	494.1	1.18	508	1.6
6	505.2	1.04	499.5	0.1	492.9	1.42	490.8	1.84
7	503	0.6	495	1	494.6	1.08	503	0.6
8	505.5	1.1	501	0.2	491.8	1.64	489.2	2.16
9	502.7	0.54	493.7	1.26	494.2	1.16	505.2	1.04
10	503.8	0.76	499.6	0.08	494	1.2	487.4	2.52
11	502.3	0.46	494.6	1.08	493.9	1.22	490.5	1.9
12	504.6	0.92	495.3	0.94	494.1	1.18	488.2	2.36
13	509.4	1.88	494.1	1.18	494.3	1.14	493.3	1.34
14	501.9	0.38	494	1.2	495	1	487.9	2.42
15	498.3	0.34	493.4	1.32	504	0.8	503.3	0.66
16	498.6	0.28	497.6	0.48	501.4	0.28	504.8	0.96
17	499.5	0.1	492.8	1.44	501.6	0.32	501.9	0.38
18	498.3	0.34	492.2	1.56	502.6	0.52	502	0.4
19	497.5	0.5	491.6	1.68	502.9	0.58	502.9	0.58
20	500.7	0.14	498.4	0.32	502.9	0.58	502.8	0.56
Rata-rata ±	501,655 ± 3,035	0,525 ± 0,44	496,24 ± 3,434	0,796 ± 0,633	496,89 ± 4,047	0,93 ± 0,389	498,915 ± 7,302	1,237 ± 0,756

Lampiran 18. Hasil Evaluasi Keseragaman Ukuran

No.	F1		F2		F3		F4	
	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)
1	12,4	4,6	12,3	4,6	12,5	4,7	12,4	4,6
2	12,5	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,5	4,7
3	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
4	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
5	12,5	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,5	4,7
6	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
7	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
8	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
9	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
10	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
11	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
12	12,4	4,6	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
13	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
14	12,5	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
15	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
16	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
17	12,4	4,7	12,4	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
18	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
19	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
20	12,4	4,7	12,3	4,6	12,4	4,7	12,4	4,7
Rata-rata ± SD	12,42 ± 3,663.10 ⁻³	4,69 ± 3,078.10 ⁻³	12,36 ± 5,026.10 ⁻³	4,6	12,41 ± 2,236.10 ⁻³	4,7	12,41 ± 3,078.10 ⁻³	4,69 ± 2,236.10 ⁻³

Lampiran 19. Perhitungan Pembuatan Larutan Baku

- Perhitungan Pembuatan Larutan Baku

$$\text{Konsentrasi larutan induk} = \frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{100000 \mu\text{g}}{100 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$

Perhitungan larutan baku kerja:

$$1 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 1 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,1 \text{ ml}$$

$$5 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 5 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ ml}$$

$$10 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 10 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1 \text{ ml}$$

$$20 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 20 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2 \text{ ml}$$

$$40 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 40 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 4 \text{ ml}$$

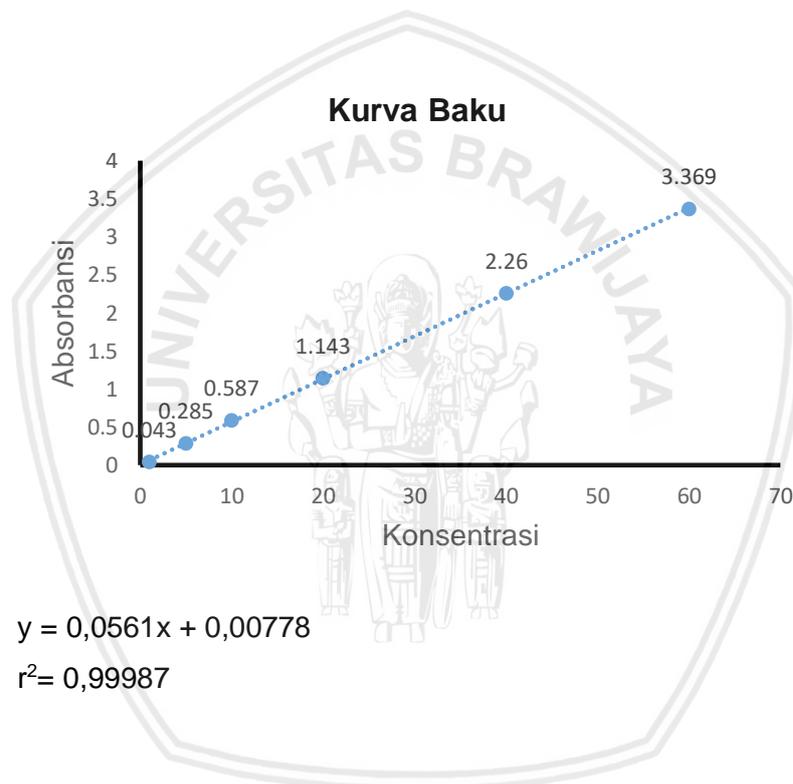
$$60 \text{ ppm} \rightarrow C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$1000 \text{ ppm} \times V_1 = 60 \text{ ppm} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 6 \text{ ml}$$

- Tabel Absorbansi dan Grafik Kurva Baku

Konsentrasi (x)	Absorbansi (y)
1 ppm	0,043
5 ppm	0,285
10 ppm	0,587
20 ppm	1,143
40 ppm	2,26
60 ppm	3,369



Lampiran 20. Data Absorbansi Pengujian Keseragaman Kandungan

Formula	Penimbangan (mg)	Absorbansi Awal ($\lambda = 235,6 \text{ nm}$)	Kadar Nifedipin (%)	Rata-Rata \pm SD
F1	501,6	0,695	122,327216	122,624 \pm 0,371
		0,699	123,039228	
		0,696	122,505219	
F2	504,3	0,705	124,107246	124,879 \pm 0,719
		0,710	124,997262	
		0,713	125,531271	
F3	500	0,704	123,929243	124,167 \pm 0,913
		0,711	125,175265	
		0,701	123,395234	
F4	500,1	0,69	121,437201	121,378 \pm 0,803
		0,694	122,149213	
		0,685	120,547185	

Formula	Absorbansi Akhir ($\lambda = 235,6 \text{ nm}$)	Kadar Nifedipin (%)	Rata-Rata \pm SD	RSD (%)
F1	0,526	92,244701	92,541 \pm 0,371	0,401
	0,53	92,956714		
	0,527	92,422704		
F2	0,536	94,024732	94,796 \pm 0,719	0,758
	0,541	94,914747		
	0,544	95,448756		
F3	0,535	93,846729	94,084 \pm 0,913	0,970
	0,542	95,092750		
	0,532	93,312719		
F4	0,521	91,354686	91,295 \pm 0,803	0,879
	0,525	92,066698		
	0,516	90,464671		

Photometric			235.6nm	0.696A
Smpl No.	Abs	K*Abs		
1	0.695	170.37		
2	0.699	171.30		
3	0.696	170.50		
4				

Press START to measure. (CE:Delete data)

Photometric			235.6nm	0.712A
Smpl No.	Abs	K*Abs		
1	0.705	172.68		
2	0.720	176.45		
3	0.710	173.88		
4	0.713	174.71		
5				

Press START to measure. (CE:Delete data)

Smpl No. DataDisp SaveData Smpl No. DataDisp SaveData

(a)

(b)

Photometric			235.6nm	-0.001A
Smpl No.	Abs	K*Abs		
1	0.704	172.53		
2	0.711	174.29		
3	0.701	171.82		
4				

Press START to measure. (CE:Delete data)

Photometric			235.6nm	0.685A
Smpl No.	Abs	K*Abs		
1	0.690	169.12		
2	0.694	170.10		
3	0.685	167.90		
4				

Press START to measure. (CE:Delete data)

Smpl No. DataDisp SaveData Smpl No. DataDisp SaveData

(c)

(d)

Photometric			235.6nm	-0.001A
Smpl No.	Abs	K*Abs		
1	0.170	41.601		
2	0.167	40.964		
3	0.171	41.797		
4				

Press START to measure. (CE:Delete data)

Smpl No. DataDisp SaveData

(e)

Gambar 10. Hasil Pengukuran Absorbansi Keseragaman Kandungan (a) F1, (b) F2, (c) F3, (d) F4, (e) Eksipien

Lampiran 21. *Certificate of Analysis (CoA)* Komponen Penyusun FDT

1) Nifedipin

Kode Dokumen : FQC-01-0203/03
Tgl. Berlaku Dokumen : 20 Maret 2013



LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : NIFEDIPINUM	No. Batch : SBML/NFD/15001 Exp. Date/ <i>Re-test</i> (*) : 30-11-2019
---	--

Kode Bahan :3012109 Origin :Calao-Italy No. LA :B150539 No. SP :P153093	Supplier :PT. Satria Midasuara Tgl. Sampling :02-09-2015 Tgl. Selesai :03-09-2015	Jumlah :50 kg Pemeriksa :Taslimudin No. BTBS :B150539
--	---	---

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk kuning, terurai oleh cahaya langsung	Serbuk kuning
2	Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air	Sesuai
3	Identifikasi (R)	Spektrum serapan ultraviolet zat uji menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Nifedipinum baku	Sesuai
4	Jarak Lebur	Antara 171°C dan 175°C	171,3° - 174,9°C
5	Susut Pengerinan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,14%
6	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,02%
7	Klorida	Opalesensi filtrat Nifedipinum yang terjadi tidak lebih kuat dari larutan baku (tidak lebih dari 0,02%)	Sesuai
8	Sulfat	Kekeruhan yang terjadi pada zat uji tidak lebih kuat dari larutan baku (tidak lebih dari 0,05%)	Sesuai
9	Logam Berat	Tidak lebih dari 0,001% (10 bpj)	Sesuai

Halaman 1 dari 2

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

Kode Dokumen : FQC-01-0203/03
Tgl. Berlaku Dokumen : 20 Maret 2013

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : NIFEDIPINUM	No. Batch : SBML/NFD/15001 Exp. Date/ <i>Re-fest</i> (*) : 30-11-2019
---	--

Kode Bahan :3012109 Origin :Calao-Italy No. LA :B150539 No. SP :P153093	Supplier :PT. Satria Midasuara Tgl. Sampling :02-09-2015 Tgl. Selesai :03-09-2015	Jumlah :50 kg Pemeriksa :Taslimudin No. BTBS :B150539
--	---	---

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
10	Titration asam perklorat	Tidak lebih dari 0,12 ml HClO ₄ 0,1 N untuk tiap gram Nifedipinum	0,04 ml per gram
11	Kadar	Antara 98,0% dan 102,0%, dihitung terhadap berat kering	100,64%

Pustaka : USP 34 Hal. 1027, 3656

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 7-9-2015
Penanggung Jawab

AMPM

(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Ket. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 2 dari 2

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

2) Aerosil-200 (Silikon Dioksida)

PT. Kimia Farma (Persero)
Plant Bandung
Jl Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000045145	Start Inspection Date :	25.10.2018
Material Document	: 5000958985/0001/2018	End Inspection Date :	30.10.2018
Material Number	: 32000148	Inspected By :	BAGUS
Material Description	: COLLOIDAL SILICON DIOXIDE	Production Date	: 08.03.2018
Batch Number	: 0000047453	Expiration Date	: 07.03.2021
Vendor Batch	: YA47478	Next Inspection Date	: 30.10.2020
Lot Size	: 180 KG	Purchase Order	: 6000011677
	18 ZAK	Manufacturer	: WACKER CHEMICALS SOUTH ASIA
Sample Size	: 0.012 KG	Sampling Date	: 25.10.2018
	6 ZAK	Sampling By	: Zola
Vendor	: BRATACO, PT (BANDUNG)		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk sangat halus, ringan		Serbuk sangat halus, ringan	USP 34
Warna	Putih terang		Putih terang	USP 34
Susut Pengeringan (%)	0.80	%	0.0 - 2.5	USP 34
Sisa Pemijaran (%)	1.14	%	0.0 - 2.0	USP 34
pH	3.88		3.5 - 5.5	USP 34
Kelarutan dalam air	Praktis tidak larut dalam air		Praktis tidak larut dalam air	USP 34
Identifikasi - Reaksi warna	Terbentuk warna kuning tua		Terbentuk warna kuning tua	USP 34
Kelarutan dalam pelarut anorganik	Larut dalam alkali hidroksida panas		Larut dalam alkali hidroksida panas	USP 34

Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	<u>Lisdaningsih</u> Spv. Pem. Bahan Baku		30.10.2018	
Approve	<u>Petrus N.</u> Asman Pengawasan Mutu		30.10.2018	

3) Croscarmellose Sodium

PT. Kimia Farma (Persero)
Plant Bandung
Jl Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000032909	Start Inspection Date :	03.04.2018
Material Document :	5000840494/0001/2018	End Inspection Date :	04.04.2018
Material Number :	32000150	Inspected By :	RIZALUL
Material Description :	CROSCARMELLOSE SODIUM	Production Date :	30.09.2017
Batch Number :	0000035326	Expiration Date :	31.08.2022
Vendor Batch :	101TVCR	Next Inspection Date :	05.04.2020
Lot Size :	105 KG	Purchase Order :	6000009087
	3 DRM	Manufacturer :	DMV-FONTERRA EXCIPIENTS GMBH
Sample Size :	0.026 KG	Sampling Date :	03.04.2018
	3 DRM	Sampling By :	Zola
Vendor :	Signa Husada, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk mengalir bebas		Serbuk mengalir bebas	USP 34
Warna	Putih		Putih	USP 34
Susut Pengeringan (%)	2.9	%	0.00 - 10.00	USP 34
Sisa Pemijaran (%)	22.05	%	14.00 - 28.00	USP 34
Derajat Substitusi	0.77	deg	0.60 - 0.85	USP 34
Logam Berat	<10	ppm	0 - 10	USP 34
pH	5.2		5.00 - 7.00	USP 34
Volume Ampas/Endapan	15	ml	10.00 - 30.00	USP 34
Kelarutan dalam air	Larut sebagian dalam air		Larut sebagian dalam air	USP 34
Kelarutan dalam pelarut organik	Tidak larut dalam alkohol		Tidak larut dalam alkohol	USP 34
Identifikasi - Reaksi warna	Terbentuk warna merah ungu		Terbentuk warna merah ungu	USP 34
Identifikasi - Reaksi pengendapan	Terbentuk endapan biru		Terbentuk endapan biru	USP 34
Bahan yang larut dalam air	3.48	%	0.00 - 10.00	USP 34

Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	<u>Sofia Susilawati, S.Si., Apt</u> Spv. Pem. Bahan Baku		05-04-2018	
Approve	<u>Nurul Fathonah, S.Farm., Apt</u> Asman Pengawasan Mutu		05.04.2018	

4) Magnesium Stearat

PT. Kimia Farma (Persero)
 Plant Bandung
 Jl Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
 Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 1000033285	Start Inspection Date:	: 06.04.2018
Material Document	: 5000841096/0001/2018	End Inspection Date:	: 11.04.2018
Material Number	: 32000174	Inspected By:	: RAMDHAN
Material Description	: MAGNESIUM STEARATE	Production Date:	: 19.02.2018
Batch Number	: 0000035699	Expiration Date:	: 19.02.2020
Vendor Batch	: C827844	Next Inspection Date:	: 19.02.2020
Lot Size	: 680 KG	Purchase Order	: 6000008440
	34 ZAK	Manufacturer	: PETER GREVEN, MALAYSIA
Sample Size	: 0.045 KG	Sampling Date	: 06.04.2018
	7 ZAK	Sampling By	: Zola
Vendor	: Titian Abadi Lestari, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk halus		Serbuk halus	USP 34
Warna	Putih		Putih	USP 34
Sifat Bahan	Licin		Licin	USP 34
Susut Pengeringan (%)	3.26	%	0.0 - 6.0	USP 34
Kadar (%)	4.61	%	4.00 - 5.00	USP 34
Keasaman/Kebasaan (mL)	0.05	ml	0.00 - 0.05	USP 34
Angka Lempeng Total	<10	CFU/GR	0 - 1000	USP 34
Angka Kapang Khamir	<10	CFU/GR	0 - 500	USP 34
Kelarutan dalam air	Praktis tidak larut dalam air		Praktis tidak larut dalam air	USP 34
Kelarutan dalam pelarut organik	Tidak larut dalam alkohol		Tidak larut dalam alkohol	USP 34
Identifikasi - Reaksi pengendapan	Endapan kristal putih		Endapan kristal putih	USP 34
Salmonela sp	Negatif		Negatif	USP 34
Eschericia coli	Negatif		Negatif	USP 34

Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	<u>Sofia Susilawati, S.Si. Apt</u> Spv. Pem. Bahan Baku		11-04-2018	
Approve	<u>Nurul Fathonah, S.Farm., Apt</u> Asman Pengawasan Mutu		11-04-2018	

5) Talc

PT. Kimia Farma (Persero)
 Plant Bandung
 Jl Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
 Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000036405	Start Inspection Date:	: 15.05.2018
Material Document	: 5000860017/0001/2018	End Inspection Date:	: 21.05.2018
Material Number	: 32000134	Inspected By	: RAMDHAN
Material Description	: TALCUM (IS)	Production Date	: 29.03.2018
Batch Number	: 0000038075	Expiration Date	: 28.03.2021
Vendor Batch	: 803296	Next Inspection Date	: 21.05.2020
Lot Size	: 1,300 KG	Purchase Order	: 6000008644
	65 ZAK	Manufacturer	: TAKEHARA KAGAKU KOGYO
Sample Size	: 0.057 KG		CO.,LTD
	10 ZAK	Sampling Date	: 14.05.2018
Vendor	: Waris, PT	Sampling By	: Zola

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk sangat halus		Serbuk sangat halus	USP 34
Warna	putih atau putih agak abu-abu		putih atau putih agak abu-abu	USP 34
Sifat Bahan	Melekat pada kulit & bebas butiran		Melekat pada kulit & bebas butiran	USP 34
Susut Pemijaran (%)	6.79	%	0.00 - 7.00	USP 34
Arsen	<3	ppm	0 - 3	FI IV
Keasaman (mL)	0.4	ml	0.00 - 0.40	USP 34
Kebasaan (mL)	0.1	ml	0.00 - 0.30	USP 34
Logam Berat	<40	ppm	0 - 40	FI IV
Zat yang Larut dalam Air	0.002	%	0.00 - 0.10	USP 34
Angka Lempeng Total	20	CFU/GR	0 - 1000	USP 34
Angka Kapang Khamir	<10	CFU/GR	0 - 100	USP 34
Identifikasi - Instrumen	Spektrum serapan UV sesuai standar Baku		Spektrum serapan UV sesuai standar Baku	USP 34
Besi yang larut dalam air	Tidak terbentuk warna biru		Tidak terbentuk warna biru	FI IV

Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	<u>Sofia Susilawati, S.Si., Apt</u> Spv. Pem. Bahan Baku		21.05.2018	
Approve	<u>Nurul Fathonah, S.Farm., Apt</u> Asman Pengawasan Mutu		21.05.2018	

1 of 1

6) Mannitol

PT. Kimia Farma (Persero)
Plant Bandung
JI Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000031467	Start Inspection Date:	: 21.03.2018
Material Document	: 5000831494/0001/2018	End Inspection Date:	: 21.03.2018
Material Number	: 32000175	Inspected By:	: FADLI
Material Description	: MANNITOL	Production Date:	: 01.06.2017
Batch Number	: 0000034300	Expiration Date:	: 30.06.2020
Vendor Batch	: 301706304	Next Inspection Date:	: 22.03.2020
Lot Size	: 1,050 KG	Purchase Order:	: 6000008771
	21 DRM	Manufacturer:	: SPI PHARMA
Sample Size	: 0.089 KG	Sampling Date:	: 19.03.2018
	6 DRM	Sampling By:	: Zola
Vendor	: MENJANGAN SAKTI, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk kristal		Serbuk kristal	USP 34
Bau	Tidak berbau		Tidak berbau	USP 34
Sifat Bahan	Mudah mengalir		Mudah mengalir	USP 34
Susut Pengeringan (%)	0.03	%	0.00 - 0.30	USP 34
Arsen	<1	ppm	0 - 1	USP 34
Gula Mereduksi (mg CuO)	Hanya trbntk sedikit sekali endapan		Hanya trbntk sedikit sekali endapan	USP 34
Jarak Lebur Awal	166.3	°C	164 - 169	USP 34
Kadar (%)	99.30	%	96.0 - 101.5	USP 34
Keasaman (mL)	0.22	ml	0.00 - 0.30	USP 34
Klorida	<0.007	%	0.000 - 0.007	USP 34
Rotasi Jenis	143.47	deg	137 - 145	USP 34
Kelarutan dalam air	Mudah larut dalam air		Mudah larut dalam air	USP 34
Kelarutan dalam pelarut organik	Sangat sukar larut dalam alkohol		Sangat sukar larut dalam alkohol	USP 34
Identifikasi - Reaksi pengendapan	Endapan kuning, tdk trbntuk endapan		Endapan kuning, tdk trbntuk endapan	USP 34
Rasa	Manis		Manis	USP 34
Rasa	Manis		Manis	USP 34
Kejernihan dan warna larutan	Jernih dan tidak berwarna		Jernih dan tidak berwarna	USP 34

7) Microcrystalline Cellulose

PT. Kimia Farma (Persero)
Plant Bandung
Jl Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000026294	Start Inspection Date :	05.12.2017
Material Document	: 5000753608/0001/2017	End Inspection Date :	12.12.2017
Material Number	: 32000078	Inspected By :	RAMDHAN
Material Description	: MICROCRYSTALLINE CELLULOSE PH 101	Production Date :	18.10.2017
Batch Number	: 0000028286	Expiration Date :	31.10.2020
Vendor Batch	: C1710071	Next Inspection Date :	13.12.2019
Lot Size	: 700 KG	Purchase Order :	6000006201
	35 ZAK	Manufacturer :	MINGTAI CHEMICAL CO LTD
Sample Size	: 0.106 KG	Sampling Date :	05.12.2017
	7 ZAK	Sampling By :	Zola
Vendor	: TIGAKA DISTRINDO PERKASA, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk halus		Serbuk halus	USP 34
Warna	Putih atau hampir putih		Putih atau hampir putih	USP 34
Susut Pengerinan (%)	2.27	%	0.00 - 7.00	USP 34
Sisa Pemijaran (%)	0.02	%	0.00 - 0.10	USP 34
Logam Berat	<0.001	%	0.000 - 0.001	USP 34
pH	6.59		5.00 - 7.50	USP 34
Tapped Density	0.45	GR/ML	0.40 - 0.50	USP 34
Zat yang Larut dalam Air	0.17	%	0.00 - 0.25	USP 34
Angka Lempeng Total	20	CFU/GR	0 - 1000	USP 34
Kelarutan dalam air	Praktis tidak larut dalam air		Praktis tidak larut dalam air	USP 34
Salmonela sp	Negatif		Negatif	USP 34
Eschericia coli	Negatif		Negatif	USP 34
Staphylococcus aureus	Negatif		Negatif	USP 34
Pseudomonas aeruginosa	Negatif		Negatif	USP 34
Tertahan Ayakan 60 (%)	0.38	%	0.00 - 6.00	USP 34
Tertahan Ayakan 200 (%)	22.90	%	0.00 - 45.00	USP 34