

**OPTIMASI FORMULASI *FLOATING* TABLET PIROKSIKAM
DENGAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT
*CHRONOTHERAPEUTIC***



Oleh:

**Destiana Dwi Hertanti
192010285R**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

PENGESAHAN TESIS

Berjudul

OPTIMASI FORMULASI *FLOATING* TABLET PIROKSIKAM DENGANSISTEM PENGHANTARAN OBAT *CHRONOTHERAPEUTIC*

Oleh :

Destiana Dwi Hertanti
192010285R

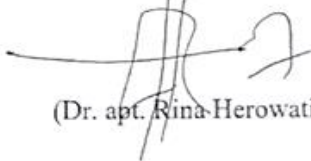
Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 08 Agustus 2023

Mengetahui,

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Dekan

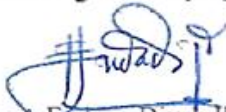
Prof. Dr. apt. R.A. Octari, SU., MM., M.Sc.)

Pembimbing Utama



(Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.)

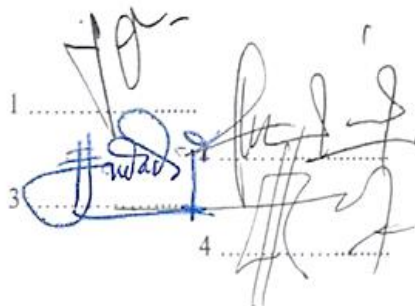
Pembimbing Pendamping



(Dr. apt. Endang Diyah Ikasari, M.Si.)

Penguji

1. Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc.
2. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si.
3. Dr. apt. Endang Diyah Ikasari, M.Si.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

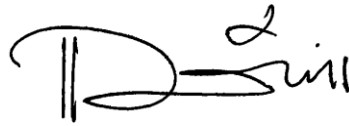

1
3
4

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 08 Agustus 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Destiana Dwi Hertanti'. The signature is stylized with a large 'D' and 'H'.

Destiana Dwi Hertanti

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Satu Hari Di Dunia Sama Dengan 500 Tahun Di Akhirat”
Menjalani Hidup dengan Petunjuk Allah SAW agar selalu
Tenang dalam Menjalani Kehidupan di Dunia yang
Sementara ini.

Kupersembahkan Tesis ini untuk:

- ∞ ALLAH SWT yang senantiasa memberikan nikmat yang begitu melimpah sehingga karya ini dapat selesai tepat waktu
- ∞ Kedua orang tuaku yang aku sayangi, bapak Kholiq Fatta dan ibu Narti yang selalu senantiasa memberikan doa, dukungan dan nasehat untuk masa depanku
- ∞ Suamiku Ahmad Darifangi yang senantiasa memberikan support dan mendampingi dalam penyelesaian tesis ini
- ∞ Anakku Arka Shaykhan Hiro Ahmad Faizin yang memberikan semangat selalu untuk memberikan contoh yang baik untukmu
- ∞ Kedua orang tuaku Bapak Ibu Mertua, Kakaku Nadia Nuraini, kakak iparku Agus Murtono, adik Moh. Galang Ramadhan dan adik Moh. Brian Adinata yang selalu memberikan *support*
- ∞ Teman - teman Farmasi Sains dan Universitas Setia Budi Surakarta yang memberikan saya kesempatan dan fasilitas belajar hingga bertumbuh sampai saat ini
- ∞ Agama dan Negara tercintaku Indonesia

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas kehadirat-NYA yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-NYA sehingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan. **“OPTIMASI FORMULASI *FLOATING* TABLET PIROKSIKAM DENGAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT *CHRONOTHERAPEUTIC*”** adalah judul tesis yang saya ajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi S-2 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Saya menyadari dalam penyusunan hingga penyelesaian tesis ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung berkontribusi dalam menyelesaikan tesis ini. Secara khusus saya pada kesempatan ini menyampaikan terima kasih kepada:

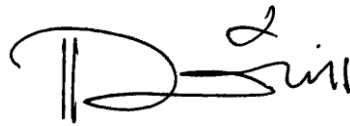
1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. RA. Oetari, SU, MM., M.Sc, Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Jason Merari Peranginangin, M.Si., MM. selaku Ketua Program Pascasarjana Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan hingga tesis ini diselesaikan.
5. Dr. apt. Endang Diyah Ikasari, M.Si. selaku dosen pembimbing pendamping yang juga menyediakan waktu untuk memberikan bimbingan, saran dan motivasi dalam penyelesaian tesis ini.
6. Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc selaku penguji tesis yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan motivasi dalam proses penyusunan tesis ini.
7. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si selaku penguji tesis yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan motivasi dalam proses penyusunan tesis ini.
8. Seluruh staf pengajar S2 ilmu Farmasi yang telah memberikan ilmunya.
9. Rekan-rekan satu angkatan.

10. Kedua orang tua, Suami serta anakku tercinta Hiro yang telah memberikan support, motivasi, nasehat, semangat dan do'a sehingga penyusun dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.
11. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan serta bantuan dan kerjasama dalam kelancaran penyusunan tesis ini.

Semoga segala bantuan dan motivasi yang diberikan kepada saya dalam menyelesaikan tesis ini, mendapatkan balasan dari Allah SWT dan dicatat sebagai amalan ibadah. Aamiin.

Saya menyadari sepenuhnya dalam penyusunan tesis ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, saya menerima semua masukan, kritik dan saran yang membangun dengan senang hati. Saya berharap tesis ini dapat bermanfaat untuk internal dan eksternal Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, serta menjadi salah satu karya yang berguna untuk memajukan perkembangan dunia farmasi baik di Indonesia maupun luar Indonesia.

Surakarta, 08 Agustus 2023



Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TESIS	ii
PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	4
E. Keaslian Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tinjauan Pustaka	6
1. <i>Floating Drug Delivery Systems</i>	6
1.1 Massa jenis	7
1.2 Ukuran	7
1.3 Bentuk sediaan	7
1.4 Kondisi puasa dan makan	8
1.5 Sifat makan	8
1.6 Kandungan kalori yang sama	8
1.7 Frekuensi makan	8
1.8 Jenis kelamin	8
1.9 Usia	8
1.10 Sikap	8
1.11 Faktor biologis	8
2. CHT	9
3. Monografi bahan	10
3.1 Piroksikam	10
3.2 <i>Crosscarmellose sodium</i>	12

	3.3	Natrium Bikarbonat	12
	3.4	Asam sitrat.....	12
	3.5	<i>Microcrystalline cellulose</i>	13
	3.6	Karagenan.....	14
	3.7	HPMC.....	14
	3.8	Lactose.....	15
	3.9	Magnesium stearat.....	16
	4.	SLD	16
B.		Landasan Teori.....	18
C.		Kerangka Konsep Penelitian.....	20
D.		Hipotesis	20
BAB III		METODE PENELITIAN.....	21
A.		Rancangan Penelitian.....	21
B.		Subyek Penelitian.....	22
C.		Populasi dan Sampel.....	22
D.		Variabel Penelitian.....	22
	1.	Identifikasi variabel utama.....	22
	2.	Klasifikasi variabel utama	22
E.		Bahan dan Alat.....	23
	1.	Bahan	23
	2.	Alat.....	23
F.		Jalannya Penelitian.....	23
	1.	Komposisi Formula <i>Floating</i> Inti Tablet Piroksikam	23
	2.	Komposisi Formula <i>Floating</i> Tablet Piroksikam dengan SPO secara CHT	24
	3.	Pembuatan <i>Floating</i> Tablet Piroksikam dengan Sistem Penghantaran Obat secara CHT (Metode Kempa Langsung)	24
	4.	Pengujian Massa Tablet.....	25
	4.1	Waktu Alir.....	25
	4.2	Daya Serap Air	25
	5.	Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisa	25
	5.1.	Pembuatan 0,1 HCl pH 1,2.....	25
	5.2.	Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum.....	25
	5.3.	Penentuan Waktu Inkubasi Maksimum	

	atau Operating Time.	26
	5.4. Pembuatan seri kurva kalibrasi.	26
	5.5. Penentuan Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantifikasi (LOQ)	26
	5.6. Penentuan Uji Akurasi atau Perolehan Kembali (<i>Recovery</i>).....	26
	6. Pembuatan Tablet	27
	7. Pengujian Sifat Fisik Tablet.....	27
	7.1 Uji kekerasan tablet.	27
	7.2 Uji Kerapuhan Tablet.	27
	7.3 <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Total Floating Time</i>	27
	7.4 Keseragaman Kandungan.....	27
	7.5 Uji Disolusi.....	28
	7.6 Penentuan Formula Optimum	28
	G. Analisa Data.....	28
	1. Pendekatan teoritis.....	28
	2. Secara statistik	29
	H. Skema Penelitian.....	29
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
	A. Hasil Kurva Kalibrasi Piroksikam	30
	1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	30
	2. Kurva Kalibrasi.....	30
	B. Pemeriksaan Massa Tablet Inti Piroksikam.....	30
	1. Waktu Alir	31
	2. Daya Serap Air.....	31
	C. Pemeriksaan Tablet Inti Piroksikam	32
	1. Kekerasan.....	32
	2. Kerapuhan	33
	3. Keseragaman Kandungan	33
	D. Penabletan Tablet <i>Floating</i> CHT	34
	E. Validasi Metode Analisis	35
	F. Pemeriksaan Tablet <i>Floating</i> CHT.....	36
	1. Kekerasan FCT	36
	2. Kerapuhan FCT.....	37
	3. Keseragaman Kandungan FCT	38
	4. <i>Floating Lag Time</i> FCT	39
	5. <i>Total Floating Time</i> FCT.....	41

6. Disolusi FCT.....	43
G. Penentuan Formula Optimum.....	47
H. Verifikasi Hasil Formula Optimum	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran	50
BAB VI RINGKASAN	51
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Mekanisme sistem floating.....	6
2. Struktur Piroksikam.....	10
3. SLD model special cubic.....	17
4. Kerangka konsep penelitian Optimasi formulasi floating tablet PIROKSIKAM dengan sistem penghantaran obat CHT	20
5. Design floating tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat CHT.....	21
6. Skema kerja <i>floating</i> tablet <i>piroksikam</i> dengan sistem penghantaran obat secara <i>chronotherapeuti</i>	29
7. Hasil kurva kalibrasi piroksikam.....	30
8. Tablet Inti Piroksikam	34
9. Tablet lapisan kedua	34
10. Tablet lapisan terluar	35
11. Contour plot persamaan floating lag time FCT dengan pendekatan simplex lattice design.	39
12. Contour plot persamaan total floating time FCT dengan pendekatan simplex lattice design.	43
13. Profil disolusi floating tablet piroksikam CHT	43
14. Contour plot persamaan disolusi FCT dengan pendekatan simplex lattice design.	46
15. Floating tablet piroksikam CHT	47
16. Desirability formula optimum	48
17. Superimposed countour plot parameter optimum floating tablet piroksikam CHT	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Formula floating inti tablet piroksikam.....	23
2. Rancangan formula SLD	24
3. Formula <i>floating</i> tablet Piroksikam.....	24
4. Formula lapisan ke-3	24
5. Massa Inti Tablet	31
6. Inti Tablet Piroksikam	32
7. Keseragaman Kandungan.....	34
8. Formula <i>floating</i> tablet PIROKSIKAM	34
9. Parameter validasi metode analisa kurva kalibrasi piroksikam.....	35
10. Formula <i>floating</i> tablet PIROKSIKAM	36
11. Kadar piroksikam pada tablet FCT	38
12. Nilai signifikansi model persamaan dan interaksi antar komponen	38
13. Persamaan parameter formula yang dioptimasi <i>floating</i> CHT	39
14. Persentasi jumlah obat yang terlepas <i>floating</i> tablet piroksikam CHT	44
15. Q300, DE360 dan kecepatan pelepasan <i>floating</i> tablet piroksikam CHT	44
16. Parameter optimum <i>floating</i> tablet piroksikam CHT	47
17. Hasil pemeriksaan sifat fisik formula optimum floating tablet piroksikam CHT	49

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Flowchart Proses Pembuatan Floating Tablet Piroksikam dengan Sistem Pengantaran Obat Chronotherapeutic	60
2. Hasil floating tablet piroksikam dengan sistem chronotherapeutic	61
3. Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet Inti	62
4. Hasil Pengujian Sifat Fisik Floating Tablet Piroksikam dengan Sistem Obat Chronotherapeutic	64
5. Optimasi Simplex Lattice Design dengan Design Expert versi 13	81
6. Design Formula optimum.....	84
7. Hasil pengujian fisik formula optimum.....	85
8. Hasil formula optimum dengan statistik versi 26.....	88
9. Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	90
10. Certificate of Analyse (CoA) Bahan Material.....	94

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

SPO	: Sistem penghantaran obat
SLD	: <i>Simplex lattice design</i>
RA	: <i>Rheumatoid arthritis</i>
NSAID	: <i>Non steroid anti inflammatory drug</i>
HPMC	: <i>Hidroksipropil metilselulosa</i>
OA	: <i>Osteoarthritis</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical classification system</i>
CHT	: <i>Chronotherapeutic</i>
FDSD	: <i>Floating Drug Delivery Systems</i>
FCT	: <i>Floating Chronotherapeutic</i>
DOE	: <i>Design of experiment</i>

INTISARI

HERTANTI, D.D., 2023. OPTIMASI FORMULASI *FLOATING* TABLET PIROKSIKAM DENGAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT *CHRONOTHERAPEUTIC*

Sistem *Chronotherapeutic* (CHT) merupakan pelepasan obat dikontrol waktu dan tempat yang spesifik dengan sistem pengiriman yang terprogram. Formulasi *floating* tablet piroksikam CHT menjadi alternatif yang tepat untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan pada pasien geriatri dengan memberikan pelepasan obat ketika gejala memburuk sehingga ketika bangun tidur, nyeri tidak dirasakan. Piroksikam adalah golongan *non steroid anti inflammatory drug* (NSAID) yang umumnya digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* (RA) dan *osteoarthritis* (OA) khususnya oleh geriatri. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui konsentrasi optimum dan pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M, HPMC K100M dan Karagenan pada sifat fisik dan kecepatan disolusi *floating* tablet piroksikam CHT.

Penggunaan metode *simplex lattice design* pada penelitian ini untuk mengetahui pengaruh dan interaksi sifat fisik tablet serta kecepatan disolusi *floating* tablet piroksikam pada 7 formula dengan kombinasi polimer HPMC K4M, HPMC K100M dan Karagenan. Tablet dikempa dengan bobot 300 mg dengan metode kempa langsung. Parameter titik kritis meliputi waktu alir, daya serap air, *floating lag time*, total *floating time*, dan disolusi. Hasil dari formula optimum kemudian dibandingkan antara hasil percobaan dengan hasil prediksi dan dianalisis dengan uji *one simple t-test*.

Konsentrasi 800 mg dan 199 mg (HPMC K4M:Karagenan) merupakan formula optimal dengan hasil uji *one simple t-test* $\rho > 0,05$ sehingga antara hasil percobaan dan hasil prediksi tidak terdapat perbedaan bermakna. Karagenan sangat berpengaruh terhadap peningkatan *floating lag time*, kerapuhan dan disolusi serta penurunan kekerasan tablet. Kombinasi HPMC K4M dan Karagenan semakin menurunkan kerapuhan dan *floating lag time* serta meningkatkan kekerasan tablet dan pelepasan obat.

Kata kunci: *Chronotherapeutic, Piroksikam, Polimer, Simplex Lattice Design*

ABSTRACT

HERTANTI, D.D., 2023. OPTIMIZATION OF PYROXICAM TABLET FLOATING FORMULATION WITH CHRONOTHERAPEUTIC DRUG DELIVERY SYSTEM.

Chronotherapeutic system (CHT) is a specific place and time controlled drug release with a programmed delivery system. Piroxicam CHT floating tablet formulation is the right alternative to increase the comfort of use in geriatric patients by providing drug release when symptoms worsen so that when you wake up, pain is not felt. Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used especially by geriatrics for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). This study aims to determine the optimal concentration and the effect of the combination of polymers HPMC K4M, HPMC K100M and Carrageenan on the physical properties and dissolution rate of piroxicam CHT floating tablets.

Simplex lattice design method used to determine the effect and interaction of the physical properties tablet and dissolution speed of 7 formulas piroxicam floating tablets with combination of HPMC K4M, HPMC K100M and Carrageenan polymers. Tablets were compressed with a weight of 300 mg by direct compression method. Critical point parameters include flow time, water absorption, floating lag time, total floating time, and dissolution. Having obtained the optimum formula was compared between the experimental results with predicted results then were analyzed by *t-test simplex one*.

Concentration of 800 mg and 199 mg (HPMC K4M : Carrageenan) is an optimum formula with the results of one test *t-test simplex* $p > 0.05$ so that there is no significant difference between the experimental results and the predicted results. Carrageenan greatly influences the increase in floating lag time, friability and dissolution and decreases tablet hardness. Combination of HPMC K4M and Carrageenan the lower the friability and floating lag time and increase the tablet hardness and drug release.

Keywords: *Chronotherapeutic, Piroxicam, Polymer, Simplex Lattice Design*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kemanjuran dan efek aksi, serta keamanan obat anti-inflamasi menjadi persyaratan utama saat ini (Menshikova & Zakharova, 2021). Piroksikam merupakan salah satu golongan *non steroid anti inflammatory drug* (NSAID) yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* (RA) dan *osteoarthritis* (OA) dalam mengurangi rasa sakit (Islami *et al.*, 2020). RA menjadi salah satu penyebab banyak orang, khususnya orang tua mengalami nyeri sendi dan tulang belakang. Sediaan tablet lepas lambat secara konvensional terbukti mampu mempertahankan konsentrasi obat pada tingkat terapi yang lama, tetapi hasil pelepasan obat tidak sesuai dengan kronopatologi penyakit. Pertimbangan lain terkait waktu paruh obat yang panjang akan cenderung menumpuk di jaringan tubuh sehingga akan timbul gejala toksik akibat akumulasi terapi yang panjang, dimana sistem penghantaran obat konvensional menahan obat dengan cepat sehingga untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam kisaran terapi yang efektif untuk pengobatan perlu penggunaan beberapa kali sehari. Sistem penghantaran obat (SPO) dengan *Chronotherapeutic* (CHT) memberikan alternatif untuk mengatasi masalah tersebut, karena dapat menangani secara kronopatologi (Manohari *et al.*, 2019). *CHT* adalah terapi berbasis irama sirkadian dengan memperhatikan waktu dan proses fisiologis tubuh (Rajendra *et al.*, 2019). Sistem pemberian obat secara terpusat tersebut memiliki tujuan melepaskan obat pada pola terprogram, yaitu pada waktu dan tempat aksi yang sesuai (M. *et al.*, 2017). Berdasarkan kronopatologi penyakit radang sendi, gejala sakit dirasakan ketika pagi hari dan rasa sakit meningkat pada malam hari (Shanmugan, 2015). Konsep pengobatan dengan menyesuaikan ritme penyakit tersebut bertujuan untuk mengoptimalkan hasil terapi dan meminimalkan efek samping (Jagdale, *et al.*, 2013), selain itu dengan pemberian obat pada waktu, jumlah dan tempat yang tepat dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Sharma *et al.*, 2018). Teknologi SPO *CHT* yang terdiri dari tiga bagian yaitu tablet inti (mengandung bahan aktif), lapisan terluar untuk fase kontrol pada pelepasan obat (Karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M), dan lapisan penutup dibagian atas. Piroksikam merupakan zat aktif dalam inti tablet yang

memiliki kelarutan kecil (Shohin *et al.*, 2014) sehingga menyebabkan disolusi lama (Islami *et al.*, 2020) dan ketersediaan hayati yang tercapai kecil. *Floating system* merupakan salah satu sistem yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat di saluran pencernaan dengan mengatasi terjadinya transisi yang cepat dilambung (Yao *et al.*, 2012) dengan densitas kecil, sehingga mampu mengembang, mengapung dan tinggal lebih lama di lambung.

Polimer hidrofilik menjadi lapisan penghalang atau kontrol pelepasan obat dalam fase terprogram SPO CHT. *Hidroksipropil metilselulosa* (HPMC) merupakan matriks yang bersifat hidrofilik sebagai pengontrol pelepasan obat karena dapat membentuk lapisan gel ketika kontak dengan medium cerna, polimer semi sintetik ini juga memiliki sifat kompresibilitas yang baik (Cindy Juwita Dessyana, 2012). Polimer HPMC memiliki tingkat viskositas yang bervariasi (Hirun & Kraisit, 2022), polimer HPMC K4M dan HPMC K100M adalah salah satunya. Tingkat viskositas yang berbeda tersebut akan membentuk gel penghalang pelepasan obat yang berbeda pula (Jagdale *et al.*, 2014a). HPMC ketika kontak dengan medium akan mengalami hidrasi (Moon *et al.*, 2011) dan terbentuk *swelling* (Raj *et al.*, 2015), sehingga dapat mengatur pelepasan obat. Selain HPMC, polimer alami karagenan juga dapat digunakan sebagai pengontrol pelepasan obat. Memiliki berat molekul yang besar dan memiliki viskositas serta kemampuan membentuk *gelling agent* yang tinggi. Polimer tersebut dalam matriks tunggal dilaporkan kurang memuaskan dalam proses pengontrol pelepasan obat karena degradasi matriks akibat pengaruh pH. Berdasarkan uraian tersebut, kombinasi dengan sistem kronoterapi, obat dapat dikontrol waktu (membutuhkan polimer dalam pengendalian pelepasan obat) dan tempat yang spesifik dengan sistem pengiriman yang terprogram, sehingga diberikan pada waktu tidur dan obat dilepaskan dengan cepat ketika gejalanya memburuk.

Lapisan penutup (bagian atas) dibuat dengan asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai daya apung untuk meningkatkan retensi sediaan oral di lambung (Jagdale, Sali, *et al.*, 2013). Komponen *effervescent system* ditambahkan dalam penelitian ini, dengan pertimbangan komponen natrium bikarbonat akan membantu mempercepat tablet mengapung karena gas CO₂ yang terbentuk ketika kontak dengan medium akan mendorong untuk naik kepermukaan.

Formulasi yang dihasilkan dari metode konvensional selain tidak ekonomis, juga tidak dapat diprediksi hasilnya sehingga lebih memakan waktu dalam pengerjaannya dan hubungannya tidak dapat dijelaskan apa yang terjadi (Hidayat *et al.*, 2020). *Design-Expert* merupakan *software* pengolahan data yang menghasilkan data prediksi dengan data yang dihasilkan setelah eksperimen sehingga dapat dengan mudah dilakukan (Ramadhani *et al.*, 2017). Metode optimasi berbasis *software* (*Simplex lattice design* (SLD)) digunakan untuk menentukan formula optimum suatu campuran bahan dengan proporsi jumlah total suatu bahan yang berbeda harus 1 (100%). Kelebihan *Design of experiment* (DOE) dengan *Design-Expert* adalah dapat mengurangi waktu pengembangan formulasi dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dibuktikan dengan dengan derajat *desirability* dan persentase *prediction error* (Hidayat *et al.*, 2020). Penggabungan polimer HPMC K4M, HPMC K100M dan Karagenan diharap Piroksikaman juga dapat menghasilkan sifat fisik dan kecepatan disolusi dari *floating* tablet piroksikam yang lebih baik, sehingga dapat menghantarkan obat dengan sistem *CHT* secara optimal. Oleh karena itu perlu dilakukan optimasi formula *floating* tablet piroksikam menggunakan kombinasi polimer.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diulas maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M terhadap sifat fisik dan kecepatan disolusi *floating* tablet piroksikam dengan SPO secara *CHT* ?
2. Berapa konsentrasi optimum kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M, dan HPMC K100M yang dapat menghasilkan *floating* tablet piroksikam dengan SPO secara *CHT* dengan sifat fisik dan kecepatan disolusi yang optimal menggunakan *design-expert* dengan *SLD*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk,

1. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer Karagenan, HPMC K4M, dan HPMC K100M terhadap sifat fisik dan kecepatan disolusi *floating* tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat secara *CHT*

2. *Software Design-Expert* dengan metode *SLD* dapat mengetahui konsentrasi optimum kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M, dan HPMC K100M yang dapat menghasilkan *floating* tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat secara *CHT* dengan sifat fisik dan kecepatan disolusi yang optimal.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan atau informasi untuk mengatasi masalah pembuatan obat piroksikam dalam bentuk *floating tablet* dengan SPO secara *CHT*, dimana dalam bidang pengobatan klinis yaitu meningkatkan kemanjuran obat, mencegah efek samping, toleransi obat dan meningkatkan kepatuhan pasien. Selain itu, diharapkan dapat dijadikan informasi pengaruh sifat fisik tablet dan formula optimum untuk desain pembuatan *floating tablet* piroksikam dengan sistem penghantaran obat secara *CHT*.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian optimasi formulasi *floating* tablet piroksikam dengan SPO secara *CHT* belum pernah dilakukan sebelumnya, dimana rancangan penelitian tersebut menggunakan metode kempa langsung untuk membuat *floating* tablet piroksikam dengan variasi polimer yang berbeda. Kombinasi Karagenan, HPMC K4M, HPMC K100M sebagai polimer untuk memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, total *floating time*, dan profil disolusi) pada tablet piroksikam dengan *floating system* dan metode optimasi *SLD*, sehingga *design* pengantaran tersebut dapat meningkatkan kemanjuran dan efek aksi, serta keamanan obat anti-inflamasi khususnya orang tua.

Penelitian terkait, pengembangan metode *coated floating* berlapis *pektin*-HPMC pada pelepasan piroksikam secara efisien dapat mempertahankan piroksikam dalam media asam (Kamble *et al.*, 2020). Penggunaan HPMC K4M dan HPMC E15 LV sebagai polimer dapat menghambat/ memberi jeda waktu, hasil atau durasi tersebut dipengaruhi jenis dan jumlah lapisan polimer (Jagdale, Sali, *et al.*, 2013). Selain itu, pengembangan formula dari SPO oral yaitu *floating* terpusat obat atenolol dengan evaluasi sifat fisik (uji kerapuhan, uji kekerasan, kandungan obat, dan *loss on drying* (LOD)) dan pelepasan

in vitro serta perilaku in vivo. Perbedaan antara penelitian yang sebelumnya dan yang akan dilakukan saat ini yaitu pada metode yang digunakan yaitu dengan metode kempa berlapis untuk mempertahankan dari keasaman saluran cerna, zat aktif, jenis polimer, konsentrasi penggunaannya dan metode optimasi yang digunakan.