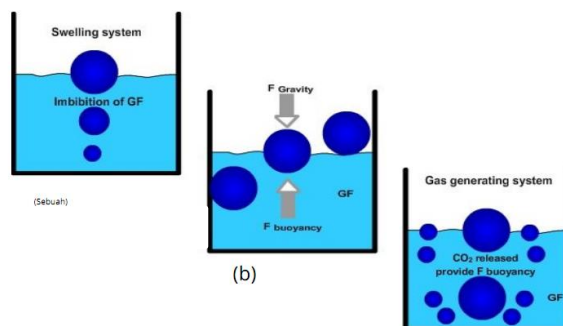


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. *Floating Drug Delivery Systems*

Floating Drug Delivery Systems (FDDS) merupakan sistem dimana pendekatan tersebut untuk mencapai retensi lambung dengan tujuan tercapainya ketersediaan hayati obat yang cukup, khususnya untuk obat dengan jendela absorpsi di lambung atau di usus halus bagian atas. FDDS memiliki densitas curah yang lebih rendah daripada cairan lambung, dengan demikian tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung untuk jangka waktu yang lama. Sementara sistem mengambang di isi lambung, obat dilepaskan perlahan pada tingkat yang diinginkan dari sistem. Setelah pelepasan obat, sistem residu dikosongkan dari lambung. Hal ini menghasilkan peningkatan waktu retensi lambung dan kontrol yang lebih baik dari fluktuasi konsentrasi obat plasma. Berbagai upaya telah dilakukan untuk mempertahankan bentuk sediaan di perut sebagai cara untuk meningkatkan waktu retensi. Upaya ini termasuk memperkenalkan bentuk sediaan mengambang (sistem penghasil gas dan sistem pembengkakan atau perluasan), sistem mukoadhesif, sistem densitas tinggi, sistem bentuk yang dimodifikasi, penunda pengosongan lambung dan pemberian bersama obat penunda pengosongan lambung. Di antaranya, bentuk sediaan mengambang yang paling umum digunakan (Shah SH *et al.*, 2009).



Gambar 1. Mekanisme sistem *floating*

Sistem penghantaran obat terapan *Floating Drug Delivery System* (FDDS) memiliki densitas curah yang lebih rendah daripada cairan lambung sehingga tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung untuk jangka waktu yang

lama. Sementara sistem mengambang di atas isi lambung (Gambar 1 (a)), obat dilepaskan secara perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem. Setelah pelepasan obat, sistem residu dikosongkan dari perut. Hal ini menghasilkan peningkatan *Gastro-Retentif Tablet* (GRT) dan control yang lebih baik dari fluktuasi konsentrasi obat plasma. Namun, selain kandungan lambung minimal yang diperlukan untuk memungkinkan pencapaian yang tepat dari prinsip retensi daya apung, tingkat gaya apung (F) minimal juga diperlukan untuk menjaga bentuk sediaan tetap apung di permukaan makanan. Untuk mengukur kinetika gaya mengambang, alat baru untuk penentuan berat yang dihasilkan telah dilaporkan dalam literatur. Peralatan beroperasi dengan mengukur secara terus menerus gaya yang setara dengan F (sebagai fungsi waktu) yang diperlukan untuk mempertahankan benda yang terendam. Benda mengapung lebih baik jika F berada di sisi positif yang lebih tinggi (Gambar 1(b)). Menurut (Shashank *et al.*, 2013), berbagai faktor yang mempengaruhi kemanjuran sistem gastro-retentif seperti,

1.1 Massa jenis. *Gastro-Retentif Tablet* (GRT) merupakan bentuk sediaan dimana daya apungnya bergantung pada densitas. Kepadatan suatu bentuk sediaan juga dapat mempengaruhi laju pengosongan lambung. Bentuk sediaan mengapung memiliki densitas kurang dari densitas cairan lambung, karena jauh dari *sfincter pilorus*, sehingga unit dosis dipertahankan di lambung untuk waktu yang lama. Floatasi obat adalah fungsi waktu dan paling tidak sampai kesetimbangan hidrodinamik tercapai. Bentuk sediaan yang memiliki densitas lebih besar kemudian isi lambung tenggelam di bagian bawah atrium dimana mereka mengendap dan melepaskan senyawa aktif secara terkendali selama periode waktu yang lama.

1.2 Ukuran. Bentuk sediaan dengan diameter lebih dari 7,5 mm dilaporkan mengalami peningkatan GRT dibandingkan dengan yang berdiameter 9,9 mm. Bentuk sediaan yang lebih besar cenderung memiliki waktu retensi lambung yang lebih lama daripada yang lebih kecil karena mereka dikosongkan pada fase pencernaan (Siklus *Myoelectric Migrasi* (MMC) yang lebih lemah) dan juga karena perjalanannya melalui *sfincter pilorus* ke usus kecil terhambat.

1.3 Bentuk sediaan. Perangkat berbentuk tetrahedron dan cincin dengan modulus lentur 48 dan 22,5 kilo *pound per square inch* (KSI) dilaporkan memiliki GRT = 90% hingga 100%, sehingga

memiliki retensi yang lebih baik pada 24 jam dibandingkan dengan bentuk lainnya.

1.4 Kondisi puasa dan makan. Dalam kondisi puasa, motilitas gastrointestinal (GI) ditandai dengan periode aktivitas motorik yang kuat atau MMC yang terjadi setiap 1,5 hingga 2 jam. MMC membuang bahan yang tidak tercerna dari lambung dan, jika waktu pemberian formulasi bertepatan dengan waktu pemberian MMC, GRT unit sangat pendek. Namun, jika dalam keadaan makan, MMC tertunda dan GRT jauh lebih lama.

1.5 Sifat makan. Pemberian polimer yang tidak dapat dicerna atau garam asam lemak dapat mengubah pola motilitas lambung menjadi keadaan makan, sehingga menurunkan laju pengosongan lambung dan memperpanjang pelepasan obat. Jenis makanan dan kandungan kalori, volume, kekentalan dan obat yang diberikan bersama mempengaruhi sekresi lambung dan waktu pengosongan lambung. Tingkat pengosongan tersebut tergantung pada kandungan kalori dari makanan yang dicerna.

1.6 Kandungan kalori yang sama. Umumnya pengosongan lambung melambat karena peningkatan keasaman, osmolaritas dan nilai kalori.

1.7 Frekuensi makan. GRT dapat ditingkatkan lebih dari 400 menit ketika makanan berturut-turut diberikan dibandingkan dengan satu kali makan karena frekuensi MMC yang rendah.

1.8 Jenis kelamin. Rata-rata GRT rawat jalan pada laki-laki ($3,4 \pm 0,6$ jam) lebih rendah dibandingkan dengan usia dan ras pada wanita ($4,6 \pm 1,2$ jam), hal tersebut terlepas dari berat, tinggi, dan permukaan tubuh setiap individu.

1.9 Usia. Orang tua, terutama yang berusia di atas 70 tahun, memiliki GRT yang jauh lebih lama.

1.10 Sikap. GRT dapat bervariasi antara keadaan pasien terlentang dan tegak.

1.11 Faktor biologis. Penyakit seperti gastroenteritis, tukak lambung, stenosis pilorus, diabetes, dan hipotiroidisme menghambat pengosongan lambung.

Sistem penghantaran obat *pulsatil gastroretentif* berguna untuk obat-obat yang memiliki kelarutan yang bergantung pada pH, bioavailabilitas yang buruk di saluran cerna, dan jendela absorpsi yang sempit. Pertimbangan ini mengarah pada pengembangan bentuk

sediaan pelepasan pulsatil oral yang memiliki kemampuan retensi lambung.

2. CHT

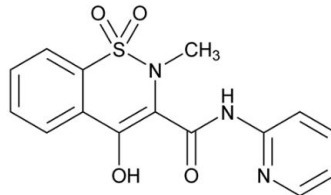
Tubuh manusia memiliki banyak ritme bawaan yang dikenal sebagai jam biologis. Secara umum, hal tersebut dapat diklasifikasikan sebagai ultradian, sirkadian, dan infradian. Siklus ultradian lebih pendek dari sehari, misalnya waktu yang dibutuhkan untuk impuls saraf untuk ditransmisikan. Siklus sirkadian berlangsung sekitar 24 jam, misalnya pola tidur dan bangun. Siklus infradian lebih panjang dari satu hari, misalnya seperti siklus menstruasi. Keadaan penyakit dan terapi obat dipengaruhi oleh banyak perubahan irama yang terjadi di dalam tubuh manusia. Pola fase sirkadian telah terdokumentasi dengan baik dalam kondisi seperti asma, radang sendi, epilepsi, migrain, rinitis alergi, penyakit kardiovaskular (infark miokard, angina, dan stroke), dan penyakit tukak lambung, dengan waktu tertentu di mana gejala tersebut muncul dan semakin parah. *CHT* mengacu pada rejimen pengobatan di mana secara *in vivo* ketersediaan obat diatur waktunya agar sesuai dengan ritme penyakit tersebut, sehingga memaksimalkan hasil terapi dan meminimalkan efek samping. Sistem penghantaran obat yang berdenyut dapat diklasifikasikan ke dalam sistem spesifik di mana obat dilepaskan setelah jeda waktu di tempat yang diinginkan, misalkan dalam saluran usus (misalnya, usus besar), atau sistem yang dikontrol waktu di mana obat dilepaskan setelah periode waktu yang ditentukan dengan baik. Oleh karena itu, sistem pulsatil dapat menghantarkan obat pada tempat kerja, waktu dan jumlah yang tepat, sehingga dapat memberikan penghantaran spasial dan temporal serta meningkatkan kepatuhan pasien (Jagdale et al., 2014b).

Sistem penghantaran obat yang dikendalikan waktu dan spesifik lokasi harus diprogram sedemikian rupa sehingga dapat diberikan pada waktu tidur dan obat dilepaskan dengan cepat ketika gejala memburuk. Sistem penghantaran obat terpusat memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung meskipun melepaskan obat setelah jeda waktu tertentu.

Sistem penghantaran obat pulsatil diklasifikasikan menjadi empat kelas yaitu pelepasan pulsatil yang dikendalikan oleh waktu, sistem unit tunggal, sistem multi partikulat dan stimulus induksi. Teknologi GEOMATRIX[®] merupakan teknologi dengan sistem pelepasan pulsatil yang dikendalikan oleh waktu. Teknologi tersebut

memiliki desain pembuatan tablet pelepasan terkontrol berlapis dengan dua komponen kunci dasar yaitu polimer hidrofilik seperti hidrokisipropil metiselulosa dan lapisan penghalang sebagai pengontrol pada permukaan. Pelepasan obat pada inti tablet ketika terkena cairan dan dikendalikan oleh lapisan penghalang. Berdasarkan perilaku kronologi pada penyakit radang sendi, gejala sakit dirasakan ketika pagi hari dan lebih sakit pada malam hari (Shanmugan, 2015).

3. Monografi bahan



Gambar 2. Struktur Piroksikam

3.1 Piroksikam. Piroksikam merupakan golongan NSAID. Waktu paruhnya tercatat duapuluh empat hingga empatpuluh delapan jam. Berdasarkan BCS, Piroksikam tergolong dalam kelas II dimana memiliki kelarutan yang buruk dalam air dan memiliki permeabilitas yang baik dalam usus sehingga berpengaruh terhadap penyerapan dan laju disolusi. Piroksikam sesuai monografi memiliki bentuk serbuk, berwarna putih atau coklat muda atau kuning muda, memiliki kelarutan yang sangat larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sedikit larut dalam etanol dan dalam larutan alkali. Titik lelehnya 190-200°C, nilai log P 3,06, nilai Piroksikama 6,3, dan Vd 0,14 L/kg. Kelarutan Piroksikam ditentukan oleh derajat ionisasi. Ketika pH diperoleh melalui Piroksikama, terjadi peningkatan kelarutan dan disolusi (Islami *et al.*, 2020). Piroksikam diabsorpsi dengan baik pada saluran gastrointestinal, konsentrasi puncak plasma antara 3-5 jam setelah pemberian oral. Piroksikam diabsorpsi dengan cepat setelah penggunaan intramuskular dan topikal. Sebanyak 99% piroksikam terikat pada protein plasma. Piroksikam memiliki waktu paruh eliminasi plasma sekitar 50 jam. Dimetabolime di hati melalui proses hidroksilasi dan konjugasi dengan asam glukoronat dan diekskresi terutama di urin dan sebagian kecil di feses. Kurang dari 5% dosis diekskresikan dalam bentuk obat yang tidak berubah dalam urin dan feses.

Piroksikam merupakan obat pilihan yang digunakan dalam manajemen dan pengobatan *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*,

gangguan jaringan lunak, *ankylosing spondylitis*, dan gout akut dan nyeri pasca operasi. Piroksikam digunakan untuk mengobati berbagai kondisi sistem muskuloskeletal, selain itu juga melawan neuralgia, mialgia, nyeri pasca trauma, asam urat, peradangan jaringan lunak, dan penyakit infeksi inflamasi pada saluran pernapasan bagian atas. Mekanisme kerja Piroksikam adalah dengan memblokir sistem COX-1 dan COX-2 dalam metabolisme asam arakidonat. Ciri khas piroksikam adalah absorpsi yang tinggi bila dikonsumsi secara oral, bersama dengan durasi efek hingga 1 hari setelah dosis pertama. Oleh karena itu, piroksikam dapat diminum 1-2 kali sehari, namun juga tergantung pada bentuk sediaan yang diminum. Kemudahan penggunaan sangat menentukan komitmen pasien terhadap pengobatan. Keberhasilan pengobatan atau terapi juga tergantung pada kepatuhan pasien (Menshikova & Zakharova, 2021).

Sifat fisik dan kimia yang dimiliki piroksikam dengan kelarutan yang rendah, perlu dipikirkan untuk melakukan modifikasi pada piroksikam agar dapat memberikan efek maksimal untuk mencapai tujuan terapi. Penggunaan piroksikam secara oral masih tidak efektif dalam mencapai efek terapeutik, karena hasil uji disolusi yang kecil masih menyisakan banyak zat yang tidak larut dan harus dikeluarkan melalui hati yang menyebabkan hati bekerja lebih keras.

Piroksikam sama seperti NSAID lainnya yaitu dapat menimbulkan efek samping pada saluran pencernaan. Kristal obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) memiliki kelarutan yang buruk dalam asam lambung dan adanya kontak dengan dinding lambung untuk waktu yang lama dapat mengakibatkan konsentrasi lokal seperti iritasi lokal pada dinding lambung yang diikuti dengan ulserasi. Selain itu, piroksikam secara sistemik menghambat COX sehingga sintesis prostaglandin terhambat. Terhambatnya sintesis prostaglandin pada mukosa menyebabkan tukak lambung. Penggunaan obat anti-inflamasi secara terus menerus meningkatkan risiko gagal jantung kongestif. Dimana ketika penyakit tersebut muncul, obat anti-inflamasi dapat meningkatkan risiko peningkatan kegagalan 10 kali lipat. Pada orang tanpa diagnosis yang sesuai, risiko gagal jantung kongestif dan rawat inap berikutnya adalah 2,0 kali lebih besar. Hal tersebut menunjukkan bahwa persyaratan utama obat anti-inflamasi saat ini adalah kemanjuran dan efek analgesik, serta keamanan (Menshikova & Zakharova, 2021).

3.2 Crosscarmellose sodium. *Sodium croscarmellose* merupakan bahan penghancur yang berasal dari polimer *carboxymethylcellulose sodium* dan memiliki bentuk serbuk putih yang sifatnya tidak dapat dicairkan, hydrophilik, stabil, hidroskopis dan sangat suka terhadap bahan pelarut, sehingga sangat baik untuk pembengkakan. Penggunaan *sodium croscarmellose* sebagai penghancur menunjukkan waktu hancur yang singkat karena kemampuan pembengkakan yang mudah dan tinggi (Jagdale et al., 2014b).

Dalam penelitian, peningkatan disintegrasi *bisoprolol fumarat* dengan *natrium kroskarmelosa* dalam konsentrasi (5-15%) dapat dikaitkan dengan pembengkakan tablet yang cepat. Diamati bahwa waktu hancur tablet menurun dengan meningkatnya konsentrasi *natrium kroskarmelosa*. Formulasi 15% *croscarmellose sodium* menunjukkan waktu hancur terendah (66 detik) dengan pelepasan obat yang tinggi, yaitu 99,35%. Untuk pengembangan waktu disintegrasi pengiriman *pulsatil* harus singkat untuk mendapatkan efek ledakan dari obat tersebut (Jagdale, Bari, et al., 2013). Pada pengembangan penghantaran obat lisinopril secara *pulsatil* dengan pemberian *superdisintegrant* 5% menunjukkan hasil yang baik.

3.3 Natrium Bikarbonat. NaHCO_3 adalah sumber utama CO_2 dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak larut dalam etanol. NaHCO_3 berbentuk serbuk hablur putih yang stabil di udara kering, tetapi akan terurai secara perlahan-lahan dalam kondisi lembab. *Sodium bicarbonate* merupakan alkali natrium yang paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dalam konsentrasi 0,85%. Zat ini menghasilkan kira-kira 52% karbondioksida. Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat mempengaruhi pola pelepasan dan kekerasan. Formulasi *floating* yang optimum di desain agar tidak mempengaruhi pola pelepasan obat dan mendapatkan periode jeda yang tepat dengan konsentrasi optimal 23% (45 mg) natrium bikarbonat dan 8% (15 mg) asam sitrat (Jagdale, Bari, et al., 2013). Keberadaan *natrium bicarbonate* memberikan pengaruh paling besar pada disolusi tablet dengan sistem *floating* karena satu-satunya sumber basa yang meningkatkan terbentuk dan terlepasnya gas CO_2 . Selain itu, dapat meningkatkan kekerasan tablet dan disolusi serta mempercepat *floating lag time* (Harningsih et al., 2014).

3.4 Asam sitrat. Asam sitrat menurut monografi memiliki

bentuk hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih. Melebur pada suhu lebih kurang 153° yang disertai peruraian dan mudah larut dalam air maupun etanol serta sangat sukar larut dalam eter (Kemenkes, 2014).

Struktur kristal asam sitrat dan partikel lebih besar dan keras menyebabkan kekerasan dan gaya Tarik tablet meningkat. Hal tersebut beiringan dengan semakin meningkatnya rasio agen *effervescent* dan jumlah asam sitrat yang ditambkan dalam formula. CO_2 yang dihasilkan dapat meningkatkan pelarutan serbuk dalam air, sementara peningkatan produksi buihnya dapat mencegah serbuk kontak dengan air sehingga dapat memperpanjang waktu disintegrasi (Mahdiyyah *et al.*, 2020). Asam sitrat dapat meningkatkan kerapuhan dan mempercepat *floating lag time*, dimana interaksi antara natrium bikarbonat dan asam sitrat menurunkan kekerasan, menurunkan konsentrasi terdisolusi dan meningkatkan *floating lag time* (Harningsih *et al.*, 2014).

3.5 Microcrystalline cellulose. Avicel atau *selulosa* mikrokristal merupakan *selulosa* yang terdepolimerasi sebagian yang didapat dari pemurnian. Selulosa mikrokristal memiliki karakteristik fisik berupa serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa dan terdiri dari partikel-partikel yang porous. Larut dalam larutan 5% natrium hidroksida, praktis tidak larut dalam air, pelarut asam dan kebanyakan pelarut organik. Fungsi dari avicel di antaranya sebagai adsorben (20–90%), antiadheren (5–20%), *disintegrants* (5–15%), *filler binder* tablet (20–90%). Inkompatibel dengan oksidator (Rowe *et al.*, 2009).

Avicel PH102 biasa digunakan pada pembuatan tablet dengan metode kempa langsung karena ukuran partikel dan kandungan airnya telah dirancang untuk dapat digunakan sebagai *filler binder* tablet dengan metode kempa langsung. Avicel PH102 memiliki ukuran partikel dengan diameter rata-rata sebesar $100\ \mu\text{m}$ dan kandungan air tidak lebih dari 5%. Karakteristik tersebut yang akan memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas dari campuran bahan tablet sehingga dapat dilakukan kempa langsung.

Microcrystalline cellulose berfungsi sebagai bahan pengikat dengan potensi daya ikat yang kuat, dan amprotab (amilum manihot) sebagai penghancur yang merupakan koloida hidrofilik yang mempunyai kapasitas absorpsi yang besar sehingga dalam tablet akan mengembang, menjadikan tablet pecah dan hancur. *Microcrystalline*

cellulose memberikan efek positif untuk meningkatkan kekerasan dan kerapuhan pada tablet (Kusuma & Prabandari, 2020b). Bila zat aktif berdosisi kecil, sifat campuran massa yang akan ditablet secara keseluruhan ditentukan oleh sifat bahan pengisi. Dengan penambahan *filler-binder* dalam jumlah 2-3 kali jumlah bahan aktif maka sifat campuran akan ditentukan oleh sifat *filler-binder*.

3.6 Karagenan. Karagenan memiliki struktur hidrofilik dan agar-agar fleksibel untuk mengakomodasi berbagai tekanan arus dan gerakan gelombang di dalam air. Karagenan banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk memperoleh kerja obat yang lebih panjang. Formulasi berbasis karagenan digunakan untuk pelepasan obat yang berkepanjangan, yaitu selama berjam-jam atau berhari-hari. Beberapa hal menarik dari karagenan adalah daya rekatnya dan muatan permukaan positif yang memberikan keuntungan ekstra dalam memperpanjang pelepasan obat dalam jaringan mukosa / epitel (Prihastuti & Abdassah, 2019).

Karagenan pada peningkatan konsentrasi tertinggi, tidak dapat menahan lapisan tablet (waktu maks 3 jam) dan efek tablet pecah. Selain itu, penetrasi media dalam karagenan, yang menyebabkan tablet inti pecah lebih awal hanya dalam 3 jam (Jagdale et al., 2014b).

3.7 HPMC. *Hypromellose* merupakan sinonim dari HPMC yang memiliki polimer selulosa dan karbohidrat dengan struktur dasar yang berulang berupa anhidroglukosa. HPMC memiliki rasio yang bervariasi pada gugus *hydroxypropyl* dan gugus *methoxyl* dimana gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organik dan suhu pembentukan gel termal pada larutan.

Matriks hidrofilik banyak digunakan sebagai bentuk pelepasan terkontrol untuk pemberian oral. Bentuk tablet dapat dengan mudah diperoleh dengan kempa langsung dari campuran serbuk yang mengandung eksipien polimer (bahan penghambat) yang akan memodulasi pelepasan. Sistem ini biasanya digunakan karena keuntungannya terkait dengan pembuatan, formulasi yang sederhana, penggunaan teknologi tablet yang sederhana, biaya polimer yang rendah, dan keamanan. Matriks hidrofilik mampu melepaskan obat untuk jangka waktu tertentu karena mereka tidak mengalami disintegrasi dengan cepat karena obat terperangkap ke dalam jaringan polimer. Polisakarida adalah biopolimer yang paling banyak digunakan dalam formulasi matriks hidrofilik, karena dapat memberikan

pelepasan obat terus menerus untuk jangka waktu yang lama dengan kapasitasnya membentuk jaringan gel ketika kontak dengan air dan cairan pencernaan (Yahoum *et al.*, 2021).

Matriks hidrofilik dari HPMC dapat dimanfaatkan dalam pembuatan *floating* tablet. Prinsip pelepasan zat aktif obat dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan pembekakan (*swelling*). Matriks hidrofilik akan membentuk gel pada awal pelepasan obat. Setelah lapisan gel terbentuk, matriks hidrofilik akan mengendalikan laju pelepasan obat. Semakin banyak HPMC K100M yang ditambahkan akan meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan waktu alir, kecepatan disolusi dan *floating time* tablet. K100M memiliki viskositas yang sedang yaitu 6138–9030 mPas, pada kadar 2 % dalam air dengan suhu 200°C. Sedangkan semakin banyak komponen *effervescent* yang ditambahkan akan menurunkan kerapuhan tablet (Design, 2015). Maka dari itu, HPMC digunakan untuk meningkatkan daya ikat pada amilum yang digunakan.

Semakin meningkat jumlah HPMC K4M yang digunakan mengakibatkan peningkatan pada jeda waktu. memberikan jeda waktu 4 jam diikuti oleh pola pelepasan sigmoidal dengan pelepasan obat 100% pada 10 jam. Saat konsentrasi HPMC K4M meningkat dari 140 menjadi 180 mg, jeda waktu diperpanjang hingga 5 jam dan mengikuti profil pelepasan tertunda dengan pelepasan obat 100% pada 17 ke 18 jam. Ini menunjukkan peningkatan jeda waktu dengan peningkatan konsentrasi HPMC (Jagdale, Sali, *et al.*, 2013).

3.8 Lactose. Laktosa berupa serbuk putih dan mudah larut dalam air serta praktis tidak larut dalam etanol (Kemenkes, 2014). Struktur laktosa anhidrat berbentuk menyerupai jarum dan sangat kasar, terlihat strukturnya yang sangat berpori sehingga akan memiliki gaya tarik yang relatif lebih rendah. Seiring dengan meningkatnya rasio laktosa, partikel amorf kecil yang dimiliki mampu mengisi ketidakteraturan permukaan, sehingga campuran serbuk menjadi sangat rapat dan akan cenderung memiliki kekerasan yang lebih besar yang berakibat memperpanjang proses disintegrasi (Mahdiyyah *et al.*, 2020).

Laktosa sebagai pengisi untuk memenuhi bobot tablet yang diinginkan mempunyai sifat alir dan kompaktilitas yang baik, sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa serbuk yang dihasilkan. Laktosa memiliki sifat hidrofilik sebagai ekspien yang mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap kompaktilitas dan flowabilitas.

Laktosa memiliki sifat kompaktilitas yang tinggi, sehingga pada proses formulasi laktosa mampu menghasilkan tablet dengan kekerasan yang baik dan meningkatkan keseragaman kadar tablet (Kusuma & Prabandari, 2020b).

3.9 Magnesium stearat. Magnesium stearat berupa serbuk halus putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, dan bebas dari butiran, serta tidak larut dalam air, etanol dan eter. Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Kemenkes, 2014).

Ukuran partikel dan luas area spesifik dari magnesium stearat merupakan faktor penentu efisiensi dari pelubrikan atau bahan pelicin. Penambahan bahan pelicin ke dalam formulasi berfungsi sebagai anti gesekan yang terjadi pada proses penabletan yaitu antara tablet dan dinding punch dan antara tablet dengan *die* serta dinding *die* dan dinding *punch*. Perbedaan jumlah dan formulasi yang sama akan memberikan perbedaan pada kekerasan, waktu hancur dan pelepasan obat (Wang *et al.*, 2010).

4. SLD

SLD adalah metode yang digunakan untuk melakukan optimasi formula, dimana beberapa formula akan direkomendasikan oleh *SLD* untuk dilakukan percobaan dengan jumlah total masing-masing formula sama. Berbagai komposisi bahan dapat dilakukakan optimasi dengan *SLD* untuk mendapatkan formula yang optimum sehingga dapat memaksimalkan efek dari suatu obat. Hubungan fungsional antara respon dengan variabel bebas untuk 3 komponen adalah $q=3$.

Formula terdiri dari campuran beberapa bahan material atau komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_i adalah fraksi dari komponen i dalam campuran fraksi maka:

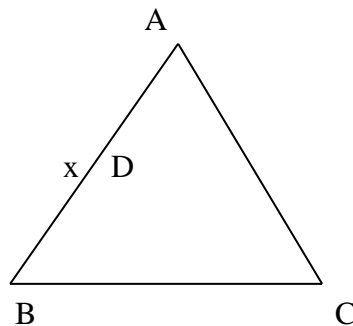
$$0 \leq X_i \leq 1$$

$$i = 1, 2, \dots, q \dots\dots\dots (1)$$

campuran akan mengandung sedikitnya 1 komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap (=1). Ini berarti :

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = 1 \dots \dots \dots (2)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh *interior* dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan $q-1$ dimensi. Garis lurus adalah semua fraksi dari kombinasi dua campuran tersebut, jika terdapat 3 komponen ($q = 3$) maka dinyatakan sebagai dua dimensi dengan 3 sudut yaitu merupakan gambar segitiga sama sisi (model *special cubic*) seperti terlihat pada Gambar 3. Sisi segitiga tersebut tiap sisinya menggambarkan ukuran 3 komponen sebagai fraksi dari keseluruhan komponen.



Gambar 3. SLD model special cubic

Tiap sudut segitiga sama sisi tersebut adalah 1. Titik A adalah formula yang mengandung komponen A, titik B adalah formula yang mengandung komponen B dan C tidak ada. Gambaran pada garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik D menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B, komponen C tidak ada, dimana yang harus diperhatikan adalah ketiga sisi segitiga harus mempunyai skala yang sama (Bolton & Bon, 2004).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan:

$$Y = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + B_{12} X_1 X_2 + B_{13} X_1 X_3 + B_{23} X_2 X_3 + B_{123} X_1 X_2 X_3 \dots \dots \dots (3)$$

Y = respon

X_1, X_2, X_3 = fraksi dari tiap komponen

B_1, B_2, B_3 = koefisien regresi dari X_1, X_2, X_3

B_{12}, B_{13}, B_{23} = koefisien regresi dari interaksi $X_1-X_2, X_1-X_3, X_2-X_3$

B_{123} = koefisien regresi dari interaksi $X_1-X_2-X_3$

Dalam persamaan diatas tidak terdapat B_0 (intersep) yang merupakan suatu konstanta dari suatu titik potong, karena dalam model segitiga sama sisi ini tidak dimungkinkan adanya suatu titik potong.

Untuk $q = 3$ maka persamaan (2) berubah menjadi:

$$X_1 + X_2 + X_3 = 1 \dots\dots\dots (4)$$

Berdasarkan persamaan (4) didapat $X_3 = 1 - (X_1 + X_2)$ dan jima disubstitusikan ke persamaan (3) menjadi:

$$Y = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 [1 - (X_1 + X_2)] + B_{12} X_1 X_2 + B_{13} X_1 [1 - (X_1 + X_2)] + B_{23} X_2 [1 - (X_1 + X_2)] + B_{123} X_1 X_2 [1 - (X_1 + X_2)] \dots\dots\dots (5)$$

Jika persamaan (5) diubah dalam bentuk persamaan kuadrat dengan basis X_2 maka:

$$(-B_{23} - B_{123} X_1) X_2^2 + (B_2 - B_3 + B_{12} X_1 - B_{13} X_1 + B_{23} - B_{23} X_1 + B_{123} X_1 - B_{123} X_1^2) X_2 + (B_1 X_1 + B_3 - B_3 X_1 + B_{13} X_1 - B_{13} X_1^2) - Y = 0 \dots\dots\dots (6)$$

dengan dikaitkan pada $Y = ax^2 + bx + c$, maka:

$$\begin{aligned} a &= -B_{23} - B_{123} X_1 \\ b &= B_2 - B_3 + B_{12} X_1 - B_{13} X_1 + B_{23} - B_{23} X_1 + B_{123} X_1 - B_{123} X_1^2 \\ c &= B_1 X_1 + B_3 - B_3 X_1 + B_{13} X_1 - B_{13} X_1^2 - Y \end{aligned}$$

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan maka nilai X_2 dapat dihitung, akan didapatkan 2 nilai X_2 dan dicari X_2 yang memenuhi syarat yaitu memenuhi persamaan (1) dan (5) dengan kata lain X_2 digunakan untuk mencari nilai X_3 dengan persamaan (5). Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam segitiga maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Armstrong, 2006).

B. Landasan Teori

Kronoterapi digunakan dalam terapi klinis untuk meningkatkan kemanjuran obat dan mencegah efek samping serta toleransi obat (Lin et al., 2001), selain itu dengan pemberian obat pada waktu, jumlah dan tempat yang tepat dapat meningkat kepatuhan pasien (Sharma et al., 2018). Pemilihan *floating system* menjadi rancangan dan pengembangan pemberian obat yang efektif (Karataş et al., 2005), karena kombinasi keduanya dapat mengontrol pelepasan obat pada waktu dan tempat yang spesifik dengan sistem pengiriman yang terprogram, sehingga ketika tidur obat dilepaskan dengan cepat saat gejala memburuk.

Variasi polimer, tingkat viskositas, tekanan kompresi dan komponen penyusun polimer dalam formula mempengaruhi luas permukaan pori. HPMC sebagai polimer semi sintetik memiliki sifat

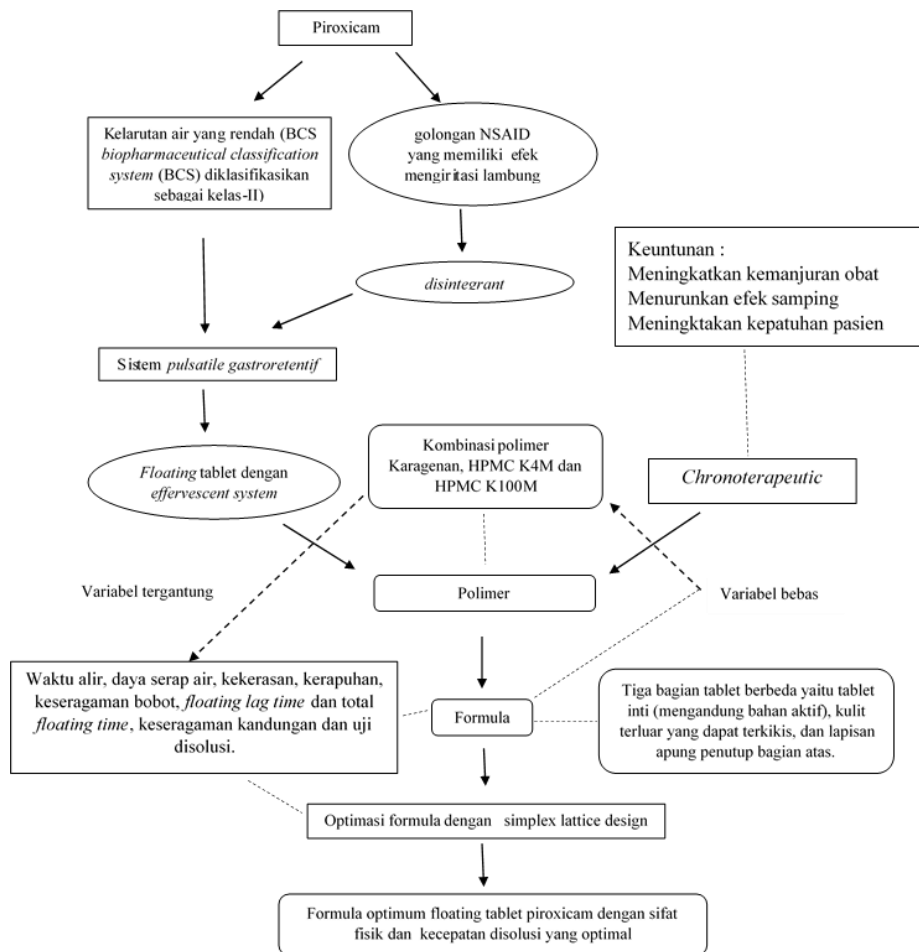
hidrofilik dan dapat membentuk lapisan gel ketika kontak dengan medium pencernaan sehingga pelepasan obat pada *floating system* dapat dikendalikan (Cindy Juwita Dessyana, 2012). Prinsip pelepasan zat aktif dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan erosi.

Nilai porositas yang kecil pada polimer HPMC K4M karena memiliki rantai polimer yang lebih pendek dan mudah berubah selama proses kompresi yaitu ketika mengisi rongga antar partikel (Hirun & Kraisit, 2022) sehingga berdampak pada kekerasan dan proses pelepasan obat. Semakin banyak HPMC K100M yang ditambahkan akan meningkatkan kecepatan pelepasan obat karena memiliki pori yang besar. Karagenan pada penggunaan tunggal memiliki pelepasan obat yang buruk karena struktur pori yang kecil. Komponen *effervescent* yang ditambahkan akan menurunkan kerapuhan tablet dan meningkatkan *floating lag time* (Design, 2015).

Pada penelitian lain, pelepasan tablet terpusat telah berhasil menggunakan Polimer HPMC sebagai pengontrol pelepasan obat (Raj *et al.*, 2015). HPMC sebagai polimer juga memiliki sifat kompresibilitas baik sehingga dapat meningkatkan kekerasan dan menurunkan kerapuhan (<1%). Konsentrasi HPMC K4M yang digunakan diatas 50% memberikan pelepasan obat selama 17 jam. Penurunan *floating lag time* dan disolusi obat pada konsentrasi 15%. Penggunaan variasi HPMC berbeda yaitu HPMC K100M pada konsentrasi 30% secara signifikan dapat meningkatkan daya serap granul, kekerasan tablet, dan *swelling index*. Karagenan pada konsentrasi 60-80% secara tunggal memberikan pelepasan obat kurang dari 4 jam.

Simplex lattice design (SLD) digunakan untuk optimasi formula yang mengandung polimer Karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M, dimana dapat mengurangi waktu pengembangan formulasi dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dibuktikan dengan dengan derajat *desirability* dan persentase *prediction error* (Hidayat *et al.*, 2020), sehingga dapat menghasilkan sifat fisik dan kecepatan disolusi dari *floating* tablet piroksikam yang lebih baik dan menghantarkan obat dengan sistem *CHT* secara optimal.

C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka konsep penelitian Optimasi formulasi *floating* tablet PIROKSIKAM dengan sistem penghantaran obat CHT

D. Hipotesis

Pertama, kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M dapat berpengaruh pada sifat fisik tablet yaitu kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, *total floating time* dan disolusi.

Kedua, penggunaan ketiga variabel yaitu polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M konsentrasi 15-45% dapat menghasilkan *floating* tablet *PIROKSIKAM* dengan sistem penghantaran obat secara *CHT* dengan sifat fisik dan kecepatan disolusi yang optimum.