

**FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN
KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE[®] DAN SODIUM
STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**



oleh :

Rini Anggraini

17141054B

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI DIII-FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN
KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE® DAN SODIUM
STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**



Oleh :

Rini Anggraini

17141054B

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI D-III FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH
Berjudul
FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN
KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPROVIDONE® DAN
SODIUM STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA
LANGSUNG
Oleh :
Rini Anggraini
17141054B

Dipertahankan di hadapan panitia penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 20 Juni 2017

Pembimbing,

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,


Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt


Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt.

1.....

2. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si

2.....

3. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt.

3.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan untuk

- ❖ Allah SWT tuhan semesta alam
- ❖ Nabi Muhammad saw utusan Allah SWT
- ❖ Kedua orang tua yang senantiasa memberikan semangat, motivasi untuk selalu maju, pelajaran hidup yang bermakna dan doa dari mereka dan nasehat yang membimbimku menjadi anak yang kuat
- ❖ Tantri widihastuti sahabatku yang selalu memberi dukungan, motivasi dan doanya.
- ❖ Teman kosku bombang yang memberi dukungan
- ❖ Teman temanku yunita dan ayu yang selalu memberikan dukungan
- ❖ Teman- teman seperjuangan D-III Farmasi dan khususnya keluarga teori 2 terima kasih telah berbagi tawa dan canda.

MOTTO

"Sesuatu yang belum dikerjakan, seringkali tampak mustahil; kita baru yakin kalau kita telah berhasil melakukannya dengan baik." (Evelyn Underhill)

Jadilah seperti karang di lautan yang kuat dihantam ombak dan kerjakanlah hal yang bermanfaat untuk diri sendiri dan orang lain, karena hidup hanyalah sekali. Ingat hanya pada Allah apapun dan dimanapun kita berada kepada Dia-lah tempat meminta dan memohon.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa tugas akhir ini yang berjudul “ **FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE® DAN SODIUM STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG** ” adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Ahli Madya di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tugas akhir ini merupakan jiplakan atau kutipan, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 20 Juni 2017



Rini Anggraini

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “ **FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPOLIDONE[®] DAN SODIUM STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**” karya tulis ilmiah ini dibuat untuk memenuhi syarat untuk memperoleh Derajat Ahli Madya Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan berbagai pihak secara moril maupun material. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Targan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt, selaku Ketua Jurusan Program D-III Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Ibu Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, perhatian dan keikhlasannya dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan dan terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan ilmunya selama penulis menempuh studi dan seluruh staf laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
6. Orang tua dan keluarga terimakasih atas doa, semangat, bimbingan, dorongan, motivasi, nasehat dan kasih sayangnya sampai penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Teman-teman D-III farmasi angkatan 2014, teman-teman lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih banyak atas dukungannya selama ini.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Terima kasih atas kerjasamanya.

Mengingat terbatasnya pengetahuan penulis, maka penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya saran dan perbaikan serta masukkan lainnya. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pihak-pihak yang membutuhkan.

Surakarta, 20 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR RUMUS.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
A. Famotidin	5
B. <i>Orally Disintegrating Tablet</i> (ODT).....	6

1. <i>Orally Disintegrating Tablet (ODT)</i>	6
2. <i>Superdisintegrant</i>	9
3. Metode Penelitian ODT	12
C. Monografi Bahan.....	14
1. Famotidin	14
2. Avicel® Ph 102.....	15
3. Aspartam	16
4. Talk	17
5. Mg Stearat	17
6. <i>Sodium Starch Glycolate</i>	18
7. <i>Crospovidone</i> ®	19
D. Evaluasi Sifat Fisik Tablet	20
1. Pemeriksaan Massa Tablet	20
2. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	20
E. Landasan Teori	24
F. Hipotesis.....	26
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 27
A. Populasi dan Sampel	27
B. Variabel Penelitian	27
1. Identifikasi Variabel Utama	27
2. Klasifikasi Variabel Utama	28
3. Definisi Operasional Variabel Utama	28
C. Bahan dan Alat	29
1. Bahan.....	29
2. Alat.....	29
D. Jalannya Penelitian	29
1. Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Penetapan Kadar	29
2. Komposisi Formula Tablet ODT Famotidin	30
3. Pembuatan ODT Famotidin dengan Metode Kempa Langsung ..	31
4. Pemeriksaan Massa Granul	31
5. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet ODT	32
E. Metode Analisis Hasil	34
1. Pendekatan Teoritis	35
2. Pendekatan Statistik	35
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	 36

A.	Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Penetapan Kadar	36
1.	Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	36
2.	Penentuan Kurva Baku famotidin	37
B.	Hasil dan Pembahasan Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	38
1.	Kecepatan Alir	39
2.	Sudut Diam.....	40
C.	Hasil dan Pembahasan Pemeriksaan Mutu Fisik ODT	42
1.	Keseragaman Ukuran ODT	43
2.	Keseragaman Bobot ODT	43
3.	Keseragaman Kandungan ODT	45
4.	Kekerasan ODT.....	45
5.	Kerapuhan ODT	46
6.	Waktu Pembasahan ODT	47
7.	Waktu disintegrasi ODT	48
8.	Uji Waktu Hancur <i>In Vivo</i> ODT	49
9.	Tanggap Rasa ODT	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		50
A.	Kesimpulan	50
B.	Saran	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN		55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Swelling</i>	11
Gambar 2. <i>Wicking</i>	11
Gambar 3. Tolak menolak antar partikel	12
Gambar 4. Deformasi	12
Gambar 5. Struktur kimia famotidin	14
Gambar 6. Struktur kimia avicel [®] pH 102	15
Gambar 7. Struktur kimia aspatam	16
Gambar 8. Struktur kimia talk	17
Gambar 9. Struktur kimia Mg stearat	17
Gambar 10. Struktur kimia <i>Sodium Starch Glycolate</i>	18
Gambar 11. Struktur kimia <i>Crospovidone</i> [®]	19
Gambar 12. Panjang gelombang maksimum famotidin	37
Gambar 13. Kurva baku famotidin	38

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Fungsi <i>vicel</i> [®] pH 102 pada berbagai konsentrasi.....	16
Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	21
Tabel 3. Formula ODT famotidine dengan kombinasi <i>superdisintegrant</i>	30
Tabel 4. Hasil penentuan kurva baku famotidin	38
Tabel 5 .Hasil pemeriksaan mutu fisik granul	39
Tabel 6. Hasil pemeriksaan mutu fisik ODT famotidin.....	41
Tabel 7. Penyimpangan keseragaman bobot ODT famotidin	42

DAFTAR RUMUS

	Halaman
Rumus 1. Koefisien variasi	20
Rumus 2. Kerapuhan tablet	33

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data pengujian sifat fisik granul.....	56
Lampiran 2. Uji statistik sifat fisik granul	57
Lampiran 3. Data pemeriksaan sifat fisik tablet	60
Lampiran 4. Uji statistik pemeriksaan sifat fisik tablet	68
Lampiran 5. Surat keterangan bantuan bahan	84
Lampiran 6. Surat analisis famotidin	85
Lampiran 7. Surat keterangan bantuan bahan SSG	86
Lampiran 8. Surat analisis <i>Sodium Starch Glycolate</i>	87
Lampiran 9. Tablet ODT famotidin	88

INTISARI

ANGGRAINI, R, 2017, FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE[®] DAN SODIUM STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG, KARYA TULIS ILMIAH, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Famotidin digunakan sebagai obat tukak duodenum dan tukak lambung, sehingga cocok dibuat sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT). ODT memiliki karakteristik yang cepat terdisintegrasi di dalam rongga mulut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant crosprovidone[®]* dan *sodium starch glycolate* terhadap mutu fisik sediaan dan mengetahui konsentrasi kombinasi *superdisintegrant crosprovidone[®]* dan *sodium starch glycolate* sehingga diperoleh ODT famotidin dengan waktu hancur yang cepat.

Penelitian ini memformulasikan kombinasi konsentrasi *crosprovidone[®]* dan *sodium starch glycolate* dengan perbandingan 6%:2%, 5%:3%, 2%:5%. Pembuatan ODT famotidin menggunakan metode kempa langsung. Pengujian yang dilakukan untuk mengetahui mutu fisik ODT famotidin adalah keseragaman bobot, ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur, keragaman kandungan, uji tanggap rasa, uji waktu hancur *in vivo* kemudian hasil di analisis menggunakan uji statistik.

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kombinasi *superdisintegrant crosprovidone[®]* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap mutu fisik sediaan dan diperoleh konsentrasi kombinasi *superdisintegrant crosprovidone[®]* dan *sodium starch glycolate* (6%:2%) menghasilkan waktu hancur ODT famotidin yang cepat yaitu 33,90 detik.

Kata kunci : *Orally Disintegrating Tablet*, Famotidin, *Crosprovidone[®]* dan *Sodium Starch Glycolate*

ABSTRACT

ANGGRAINI, R, 2017, FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FAMOTIDIN KOMBINASI SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE[®] DAN SODIUM STARCH GLYCOLATE DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG, KARYA TULIS ILMIAH, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Famotidine is used as a duodenal and gastric ulcers, making it suitable for Orally Disintegrating Tablets (ODT) preparations. ODT has characteristics that quickly dissociate inside the oral cavity. The objective of this study was to investigate the effect of superdisintegrant crospovidone[®] and sodium starch glycolate combination on the physical quality of the preparation and to know the concentration of superdisintegrant crospovidone[®] and sodium starch glycolate combination so that ODT famotidin was obtained with rapid destruction time.

This study formulated a combination of crospovidone[®] and sodium starch glycolate concentrations of 6%: 2%, 5%: 3%, 2%: 5%. Preparation of Famotidine ODT using direct induced method. Tests conducted to determine the physical quality of famotidine ODT are uniformity of weight, size, hardness, brittleness, wetting time, crushed time, diversity of content, taste test, crushed test time in vivo and then analyzed using statistical test.

The results showed that the combination of superdisintegrant crospovidone[®] and sodium starch glycolate had an effect on the physical quality of the preparation and the combined combination of superdisintegrant crospovidone[®] and sodium starch glycolate (6%: 2%) resulted in a rapid breakdown of ODT of the famotidine 33.90 seconds.

Keyword :*Orally Disintegrating Tablet, Famotidine, Crospovidone[®] and Sodium Starch Glycolate*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Famotidin merupakan antagonis reseptor H_2 yang dapat menghambat sekresi asam lambung. Efektifitas obat ini untuk tukak duodenum dan tukak lambung setelah 8 minggu pengobatan sebanding dengan ranitidin dan simetidin. Famotidin diketahui tiga kali lebih poten daripada ranitidin dan 20 kali lebih poten daripada simetidin. Dosis oral untuk dewasa dengan tukak duodenum dan lambung adalah 40 mg satu kali sehari pada saat akan tidur (Gunawan, 2007). Jenis obat famotidin termasuk golongan *acid-Blockers* dapat diberikan pada penderita maag dan biasa diberikan oleh dokter ketika obat antasida tidak cukup meredakan sakit maag (Yuliarti, 2009).

Famotidin umumnya ditemukan dalam sediaan konvensional, terkadang orang-orang kesulitan dalam menggunakan tablet konvensional (Modi *et al.*, 2012) seperti pada pasien yang telah berusia lanjut (*geriatri*) mengalami kesulitan dalam menelan obat (tablet, kapsul, dan cairan), akibatnya pasien tidak mendapatkan pengobatan secara optimal (Habib *et al.*, 2000).

Masalah ini dapat di atasi dengan cara modifikasi zat tambahan dalam pembuatan tablet, misalnya dengan memodifikasi bahan-bahan yang secara cepat dapat terdisintegrasikan, terdispersi, dan terlarut yaitu salah satunya dengan bentuk sediaan ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) yang merupakan salah satu teknologi yang dikembangkan dalam bidang teknologi formulasi. Bentuk sediaan ini sesuai untuk anak-anak, orang tua atau pasien yang mengalami kesulitan menelan obat

dalam bentuk yang konvensional. Sediaan ini lebih mudah dan praktis digunakan oleh masyarakat (Joeng *et al.*, 2007).

ODT merupakan tablet yang mengandung bahan aktif yang larut atau hancur di rongga mulut tanpa pelarut air atau mengunyah (Gupta *et al.*, 2010). ODT sebagai suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat atau bahan aktif yang terdisintegrasi dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah (Manivannan, 2009).

Karakteristik yang diinginkan dari bentuk sediaan ini adalah tidak membutuhkan air untuk menelan tetapi harus larut atau hancur di mulut biasanya dalam hitungan detik, memberikan perasaan menyenangkan di mulut, dan meninggalkan sedikit atau tidak ada residu sama sekali di mulut, stabil dalam kondisi lingkungan termasuk temperatur dan kelembaban (Hirani *et al.*, 2009, Bhowmik *et al.*, 2009).

Faktor penting dalam tablet cepat hancur adalah pemilihan bahan penghancur untuk menghasilkan waktu hancur tablet yang singkat dan stabil dalam penyimpanannya (Kucinskaite *et al.*, 2007). Oleh karena itu, diperlukan suatu bahan penghancur yang memiliki daya hancur yang lebih besar sering disebut *superdisintegrant* (Zhang *et al.*, 2010). *Superdisintegrant* adalah bahan penghancur yang telah dimodifikasi agar menghasilkan suatu bahan yang mampu terdisintegrasikan secara cepat (Kundu & Sohoo, 2008). *Superdisintegrant* yang digunakan adalah *crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*[®].

Crospovidone[®] merupakan merek dagang dari *Crosslinked PVP* berupa serbuk berwarna putih dan halus, tidak berbau, sebagian tidak berasa, higroskopis, dan bersifat *free flowing*. *Crospovidone*[®] dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang mempunyai kelarutan buruk (Mohamed *et al.*, 2012). *Crospovidone*[®] sebagai agen pendisolusi yang biasa digunakan pada konsentrasi 1-10% pada tablet yang dibuat dengan metode kempa langsung, granulasi kering, dan granulasi basah. Mekanisme disintegrasinya adalah membentuk tablet berpori dan tidak membentuk *gel* saat kontak dengan air (Mangal *et al.*, 2012). Keuntungan penggunaan *crospovidone*[®] diantaranya *crospovidone*[®] bekerja sebagai *superdisintegrant* dengan mekanisme *water wicking* dan sedikit *swelling* tanpa membentuk gel (Kibbe, 2009).

Sodium Starch Glycolate (SSG) merupakan *superdisintegrant* yang mempunyai mekanisme menyerap air dengan cepat, mengakibatkan pembengkakan yang menyebabkan disintegrasi tablet cepat dan menjadi butiran (Bala *et al.*, 2012). *Sodium starch glycolate* biasa digunakan dalam tablet kompresi langsung atau granulasi basah dengan konsentrasi antara 2 % dan 8 %, dengan konsentrasi yang optimum sekitar 4 % (Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh formulasi optimum dari sediaan ODT famotidin dengan kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*, sehingga penelitian ini diharapkan mendapatkan formulasi ODT famotidin yang dapat memperbaiki kompresibilitas, mempercepat waktu hancur, dan memberikan efek yang cepat dari sediaan ODT famotidin.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* terhadap mutu fisik sediaan ODT famotidin ?
2. Pada perbandingan konsentrasi berapa kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* sehingga diperoleh ODT famotidin dengan waktu hancur yang cepat ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* terhadap mutu fisik sediaan ODT famotidin.
2. Mengetahui konsentrasi kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* sehingga diperoleh ODT famotidin dengan waktu hancur yang cepat.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan contoh formulasi dan alternatif untuk meningkatkan pemanfaatan obat dari famotidin dengan bentuk sediaan ODT, sehingga mendapatkan sediaan tablet yang mempunyai waktu hancur cepat agar pemakaian obat meningkat pada penderita tukak lambung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Famotidin

Famotidin merupakan salah satu inhibitor asam, yaitu suatu agen yang mampu menghambat atau menurunkan sekresi asam lambung, termasuk menetralkan asam lambung (Goidsmith *et al.*, 2007). Famotidin sebagai H₂-blokors menempati reseptor histamin H₂ secara selektif di permukaan sel-sel parietal sehingga sekresi asam lambung dan pepsin dapat dikurangi. Famotidine dianjurkan untuk pengobatan jangka pendek tukak duodenum akut, tukak lambung, dan refluks gastroesofagus, juga ditujukan untuk terapi pemeliharaan ulkus lambung jinak dan ulkus duodenum, serta pada kondisi hipersekresi patologis: sindrom *Zollinger-Ellison* dan *multiple endocrine adenomas* (Al-Omar & Al-Mohizea, 2009).

Famotidin mencapai kadar puncak di plasma kira-kira dalam 2 jam setelah penggunaan secara oral, masa paruh eliminasi 3-8 jam dan bioavailabilitas 40-50%. Metabolit utama adalah famotidin-S-oksida. Setelah dosis oral tunggal, sekitar 25% dari dosis ditemukan dalam bentuk asal di urin. Pada pasien gagal ginjal berat masa paruh eliminasi dapat melebihi 20 jam. Efektifitas obat ini untuk tukak lambung setelah 8 minggu pengobatan sebanding dengan ranitidin dan simetidin. Pada penelitian berpembandingan selama 6 bulan, famotidin juga mengurangi kekambuhan tukak duodenum yang secara klinis bermakna. Famotidin kira-kira sama efektif dengan AH₂ lainnya pada pasien sindrom

Zollinger-Ellison, meskipun untuk keadaan ini omeprazol merupakan obat terpilih. Efektifitas famotidin untuk profilaksis tukak lambung, refluks esofagitis dan pencegahan tukak stres kurang lebih sama dengan antagonis reseptor lainnya. Pada tukak duodenum atau tukak lambung aktif 40 mg satu kali sehari pada saat akan tidur. Umumnya 90% tukak sembuh setelah 8 minggu pengobatan. Pada pasien tukak peptik tanpa komplikasi dan kliren kreatin <10 ml/menit, dosis awal 20 mg pada saat akan tidur. Dosis pemeliharaan untuk pasien tukak duodenum 20 mg. Untuk pasien sindrom *Zollinger-Ellison* dan keadaan hipersekresi asam lambung lainnya. Dosis awal per oral yang dianjurkan 20 mg tiap 6 jam (Gunawan, 2007) .

Famotidin mempunyai beberapa efek samping yaitu: kebiasaan buang air besar yang berubah, pusing, ruam kulit, letih, keadaan bingung yang *reversibel*, kerusakan hati yang *reversible*, sakit kepala, jarang terjadi gangguan darah (trombositopenia, agranulositosis, dan anemia aplastik), nyeri otot dan sendi, hipersensitivitas (Harknes, 1989). Efektivitas antagonis reseptor H_2 dalam menurunkan derajat keasaman lambung bersama efek toksiknya yang rendah merupakan keuntungan pada pengobatan tukak lambung (Katzung, 2000).

B. Orally Disintegrating Tablet (ODT)

1. Orally Disintegrating Tablet (ODT)

Rute pemberian obat secara oral adalah rute paling umum dan nyaman digunakan oleh pasien. Tablet dan kapsul telah lama digunakan sebagai bentuk sediaan obat padat (*solida*) yang populer hingga saat ini, termasuk di dalamnya

tablet konvensional dan pelepasan terkontrol, kapsul gelatin keras dan lunak (*hard and soft gelantine capsules*) (Sharma *et al.*, 2005). Namun diantara penggunaan keduanya, tablet merupakan bentuk sediaan yang paling disukai karena mudah diproduksi, mudah dalam pengemasan, juga penggunaannya (Rao *et al.*, 2009). Fungsi fisiologis dapat mengalami perubahan terkait usia, termasuk kesulitan menelan obat secara utuh, akan menurunkan tingkat kepatuhan dan efektifitas terapi. Kelompok pasien yang menjadi perhatian atas isu ini terutama adalah pediatri dan geriatri (Rao *et al.*, 2009).

Penelitian yang telah ada kemudian dikembangkan untuk mengatasi masalah ini yaitu formulasi ODT yang telah ditemukan sebagai salah satu bentuk sediaan paling bermanfaat (Koseki *et al.*, 2008). ODT dimaksudkan agar cepat terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air liur atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik atau kurang dari 40 detik (Kundu & Sahoo, 2008). Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi ke dalam air ludah, lalu ditelan oleh pasien dan obat akan diabsorpsi seperti pada umumnya (Sharma *et al.*, 2005). Jumlah air ludah yang sedikit telah mencukupi untuk memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet, oleh karena itu tidak diperlukan air untuk menelan obat (Koseki *et al.*, 2008). Proses tersebut akan mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien pediatri ataupun geriatri dalam penggunaan obat. Sejumlah bagian obat juga mungkin akan diabsorpsi di daerah pra-gastrik seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung (Sharma *et al.*, 2005), sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi.

1.1. Karakteristik ideal dan sifat dari ODT. ODT berisi bahan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam rongga mulut dan dapat berlangsung selama 60 detik untuk hancur sepenuhnya (Debjit *et al.*, 2009). Dalam ODT faktor penting dalam pemilihan bahan penghancur untuk menghasilkan waktu disintegran yang singkat dan stabil dalam penyimpanan (Kucinskaite *et al.*, 2007). Oleh karena itu berbeda dari tablet konvensional pada umumnya, karakteristik yang diinginkan penting dari bentuk sediaan ini (Kuchekar *et al.*, 2003). Karakteristik dari ODT adalah terdisintegrasi dalam saliva pasien tanpa pelarut air (Fu *et al.*, 2004), stabilitas bagus dalam air liur, memberikan perasaan yang menyenangkan di mulut, tidak meninggalkan residu di mulut setelah sediaan larut, sensitifitas rendah untuk kondisi lingkungan yang berubah seperti kelembapan dan suhu (Kuchekar *et al.*, 2003), kerapatan rendah, porositas tinggi, dan kekerasan rendah (Debjit *et al.*, 2009). Untuk mengatasi hal ini, diperlukan strategi pengemasan yang baik untuk melindungi tablet dari berbagai pengaruh lingkungan (Fu *et al.*, 2004).

1.2. Keuntungan dan Kekurangan. ODT memiliki semua kelebihan dari bentuk sediaan *solida*, antara lain stabilitas yang baik, ketepatan dosis, kemudahan produksi, ukuran pengemasan yang kecil dan praktis untuk dibawa bepergian (Fu *et al.*, 2004). ODT tidak memerlukan air untuk menelan sesuai untuk pasien geriatrik yang memiliki masalah kesulitan menelan dan pada kelompok lainnya yang memiliki masalah dalam penggunaan sediaan oral konvensional terkait dengan penyakit mental dan pasien yang tidak kooperatif, kompatibel dengan bahan lainnya, memberikan kenyamanan di mulut

(meninggalkan sedikit atau tanpa residu pada mulut setelah pemberian oral), menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap suhu dan kelembaban, memungkinkan pembuatan tablet menggunakan proses pada umumnya dan peralatan pengemasan pada harga terendah (Bhowmik *et al.*, 2009). Keuntungan dalam beberapa kasus seperti saat mabuk perjalanan, serangan alergi yang tiba-tiba atau batuk (Ghosh *et al.*, 2005), pada saat ini onset obat yang sangat cepat dibutuhkan, stabilitas untuk waktu yang lama sejak obat diproduksi hingga obat dikonsumsi sehingga mengkombinasikan keuntungan stabilitas dari sediaan padat dan bioavailabilitas sari sediaan cair (Bhowmik *et al.*, 2009). ODT memiliki beberapa kekurangan, sama halnya dengan beberapa teknologi farmasi yang berkembang saat ini. Kekurangan ODT adalah higroskopis sehingga harus tetap di tempat kering (Devrajan *et al.*, 2003), selain itu kekurangan ODT yang lain adalah tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup, oleh karena itu penanganan yang hati-hati sangat dibutuhkan. Tablet mungkin meninggalkan rasa yang tidak enak pada mulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Debjit *et al.*, 2009).

2. Superdisintegrant

Obat-obatan yang solid dapat ditingkatkan waktu hancurnya dalam mulut dengan penambahan bahan yang disebut disintegran (Lieberman *et al.*, 1989). Disintegran merupakan bahan atau campuran bahan yang ditambahkan dalam formulasi obat, yang memfasilitasi dispersi atau pecahnya tablet dan isi kapsul menjadi partikel yang lebih kecil untuk disolusi cepat (Shihora & Panda, 2011). Disintegran mendorong penetrasi kelembaban dan dispersi matriks tablet. Fungsi

utama disintegran adalah untuk mengimbangkan fungsi pengikat tablet dan gaya fisik yang bekerja pada pengempaan untuk membentuk struktur tablet (Pahwa & Gupta, 2011).

Superdisintegrant merupakan bahan tambahan yang ditambahkan pada pembuatan ODT yang berguna untuk memudahkan pecahnya tablet ketika kontak dengan cairan di sekelilingnya (Bhowmik *et al.*, 2009). *Superdisintegrant* umumnya digunakan pada konsentrasi yang rendah pada sediaan padat, sekitar 1-10% berat relatif terhadap berat total sediaan. Partikel *superdisintegrant* umumnya kecil dan berpori, yang memungkinkan disintegrasi tablet secara cepat tanpa rasa yang tidak menyenangkan di mulut baik dari adanya partikel besar maupun pembentukan gel. *Superdisintegrant* yang efektif menyediakan kompresibilitas, kompaktibilitas yang lebih baik, dan juga tidak memiliki dampak negatif pada kekuatan mekanik dari formula yang mengandung obat dalam dosis yang tinggi (Pahwa & Gupta, 2011).

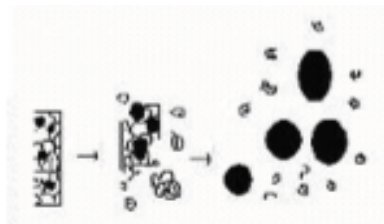
Contoh *superdisintegrant* adalah *croscarmellose*, *crospovidonen*, dan *sodium starch glycolate*. Superdisintegran ini dianjurkan untuk mengembangkan formulasi, sehingga tablet terdisintegrasi cepat dan mudah melarutkan bahan tambahan lain dalam tablet (Edge *et al.*, 2002).

Syarat-syarat untuk memenuhi *superdisintegrant* yang baik adalah harus menghasilkan waktu disintegrasi yang cepat (*hidrofilik*) ketika tablet berada di dalam mulut, memenuhi kompresibilitas yang cukup baik, meningkatkan kemampuan rasa yang menyenangkan, lebih diutamakan ukuran partikel kecil

untuk mencapai kepatuhan pasien dan dapat mengalir dengan baik (*flowbility*) (Debjit *et al.*, 2009).

Mekanisme utama *superdisintegrant* terdapat 4 macam, yaitu (Bhowmik *et al.*, 2009) :

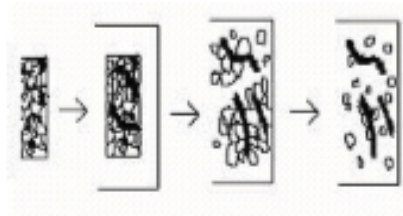
2.1. Mengembang (Swelling). Cairan akan berpenetrasi ke dalam tablet melalui celah antar partikel bahan penghancur, sehingga akan membuat tablet mengembang kemudian pecah dan hancur. Proses ini membuat partikel mengembang dan menghancurkan matriks tablet secara bersamaan. Tablet dengan porositas tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk terkait dengan kurangnya kemampuan untuk mengembang. Pengempaan terlalu kuat akan menyebabkan cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasinya akan menurun.



Gambar 1. *Swelling*

2.2. Aksi porositas dan kapilaritas (Wicking). Disintegran dengan aksi kapilaritas merupakan tahapan pertama ketika meletakkan tablet pada medium cair yang sesuai. Medium akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel sehingga akan melemahkan ikatan intramolekuler dan merusak tablet menjadi ukuran yang halus. Pengambilan air oleh tablet tergantung pada hidrofilitas dari bahan atau obat tambahan dan kondisi saat pembuatan. Tipe disintegran ini menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan

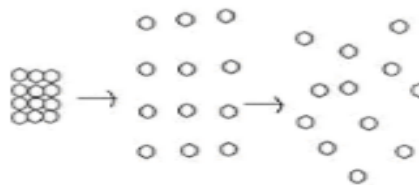
permukaan terhadap cairan yang penting untuk membantu proses disintegrasi dengan menciptakan suatu jaringan hidrofilik di sekitar partikel obat.



Gambar 2. *Wicking*

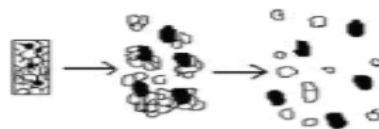
2.3. Gaya Repulsif Partikel (Tolak Menolak Antar Partikel).

Guyot-Herman mengajukan suatu teori repulsif partikel berdasarkan penelitian dari partikel yang tidak bisa mengembang juga mengakibatkan tablet terdisintegrasi. Gaya elektrik repulsif antar partikel merupakan mekanisme dari disintegrasi dan air. Penelitian menemukan bahwa repulsif merupakan kejadian yang menyebabkan *wicking*.



Gambar 3. Tolak menolak antar partikel

2.4. Deformasi. Waktu proses pengempaan, kapasitas pengembangan akan mengalami peningkatan, akibatnya partikel yang terdisintegrasi akan mengalami deformasi. Bentuk deformasi ini akan menjadi bentuk normal jika kontak dengan cairan.



Gambar 4. Deformasi

3. Metode Formulasi ODT

Beberapa metode pembuatan ODT telah dikembangkan dengan berbagai prinsip dasar yang berbeda (Shukla *et al.*, 2009). Formulasi ODT dapat dibagi menjadi 2 bagian yaitu metode yang menggunakan pemanasan dan yang tidak menggunakan pemanasan.

Menurut Goel *et al.* (2008), metode yang menggunakan pemanasan antara lain adalah proses gula kapas (*cotton candy process*), tekanan leburan (*melt extrusion*), pencetakan tablet (*tablet moulding*), dan sublimasi. Metode yang tidak menggunakan pemanasan meliputi pengeringan beku (*freeze drying*), cetak langsung (*direct compression*), dan sistem efervesen (*effervescent system*). Metode granulasi kering atau cetak langsung dapat digunakan untuk membuat sediaan dalam bentuk ODT dengan cara memilih kombinasi bahan tambahan yang sesuai sehingga dapat menghasilkan disintegrasi yang cepat tetapi memiliki daya tahan fisik tablet yang baik. Teknik ini dapat diterapkan pada pembuatan ODT karena avabilitas dari bahan tambahan terutama superdisintegrant (Bhowmik *et al.*, 2009).

Bahan tambahan untuk metode kempa langsung terdiri dari laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi untuk kempa langsung yang paling banyak digunakan adalah Avicel[®] pH 102, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa pati termodifikasi. Kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi granulasi basah atau granulasi kering, walaupun demikian sifat fisik masing-masing bahan pengisi

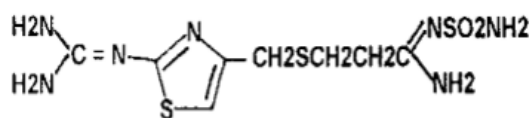
merupakan hal yang paling penting. Perubahan sedikit formulasi dapat merubah sifat alir dan kempa, sehingga menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung.

C. Monografi Bahan

1. Famotidin

Famotidin (*facid, famocid, gester, regastin, restadin*) merupakan antagonis kompetitif histamin yang khas pada reseptor H₂, sehingga secara efektif dapat menghambat sekresi asam lambung, menekan kadar asam dan volume sekresi asam lambung. Famotidin merupakan antagonis histamin reseptor H₂ kuat dan sangat selektif dengan masa kerja panjang (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Famotidin merupakan antagonis histamin reseptor H₂ sehingga dapat menghambat sekresi asam lambung pada keadaan basal, malam dan akibat distimulasi oleh pentagastrin. Famotidin tiga kali lebih poten daripada ranitidin dan 20 kali lebih poten daripada simetidin (Gunawan, 2007;Anwar, 2000).



Gambar 5. Struktur kimia famotidin (United States Pharmacopeia 32, 2009)

Nama Kimia : 3-([2-(diaminomethylleneamino)thiazol-4-y1]methylthio-N-sulfamoylpropanimidamide

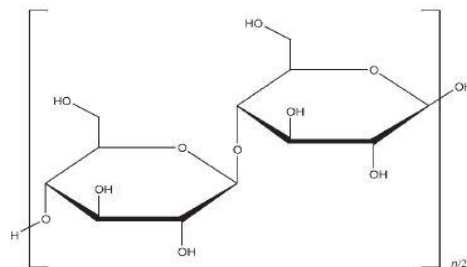
Rumus molekul : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Berat molekul : 337,43

Kandungan : serbuk hablur, putih sampai kuning, tidak berbau.

Famotidin sangat sukar larut dalam air dan alkohol terdehidrasi, praktis tidak larut dalam aseton, alkohol, kloroform, eter dan etilasetat; sukar larut dalam metanol; mudah larut dalam dimetilformamida. Panjang gelombang maksimum spektrum ultraviolet famotidin dalam HCl encer adalah 265 nm dan dalam basa 286 nm (Moffat *et al.*, 2011). Pemakaian jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa diare, pusing, sakit kepala, anoreksia, dan lain-lain.

2. Avicel® pH 102



Gambar 6. Struktur kimia avicel pH 102 (Rowe *et al.*, 2009)

Microcrystalline cellulose memiliki nama kimia cellulose dengan rumus empirik $(C_6H_{10}O_5)_n$ dan bobot molekul sebesar 36.000 (Rowe *et al.*, 2009). Microcrystalline cellulose mempunyai beberapa nama sinonim seperti Avicel® pH 102, Celex, Cellulose gel, dan Vivapur. Pemeriananya berupa granul berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, dan bentuk partikel berpori.

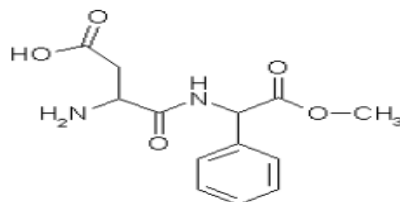
Pembuatan tablet Avicel® pH 102 dapat dibuat secara kempa langsung atau granulasi basah. Avicel® pH 102 banyak digunakan dalam pembuatan tablet karena tekanan pada pencetakan tablet yang dibutuhkan rendah, sehingga dapat menghasilkan tablet yang tahan patah dan tahan kikisan (kerapuhan menjadi

rendah), selain itu daya bengkaknya yang tinggi menyebabkan waktu hancurnya singkat (Voigt, 1995). Tujuan penggunaan Avicel® pH 102 dalam formulasi tablet ditunjukkan pada tabel 1.

Fungsi	Persentase terhadap bobot tablet (%)
Adsorben	10-90
Antiadheren	5-20
Pengikat/pengisi kapsul	20-90
Penghancur	5-15
Filler Binder	20-90

Tabel 1. Fungsi Avicel® pH 102 pada berbagai konsentrasi (Guy, 2009)

3. Aspartam

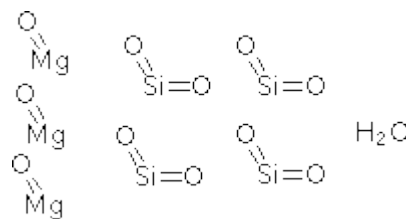


Gambar 7. Struktur kimia aspartam (Rowe *et al.*, 2009)

Aspartam memiliki nama kimia N-L- α -Aspartyl-L-phenylalanine I-methyl ester dengan rumus kimia $C_{14}H_{18}N_2O_5$ dan bobot molekul sebesar 294,30 (Rowe *et al.*, 2009). Aspartam memiliki beberapa sinonim, diantaranya acid N-methyl ester, APM, aspartamum, aspartyl phenylamine methyl ester dan canderel. Aspartam memiliki pemerian berupa serbuk putih, hampir tidak berbau dengan rasa yang sangat manis.

Asam amino sebagai penyusun aspartam memiliki nilai energi 4 kkal/g. Pada penggunaannya 100 gram sukrosa dapat diganti dengan 1 gram aspartam, dapat dikatakan bahwa aspartam merupakan bahan pemanis nonkalori. Aspartam dapat menimbulkan gangguan tidur dan migrain bagi yang sensitif. Penggunaan aspartam sesuai dengan petunjuk FDA dinilai aman bagi wanita hamil. FDA menerbitkan ADI (*Acceptable Daily Intake*) atau batas aman penggunaan yaitu 50 mg/kg BB. Misalnya orang dewasa 68 kg butuh 97 *sachet* gula meja pemanis untuk mencapai tingkat ADI. Sementara CAC (*Codex Alimentarius Commission*) mengatur maksimum penggunaan aspartam pada berbagai produk pangan berkisar antara 500 sampai dengan 5500 mg/kg produk . Aspartam digunakan secara luas pada industri makanan dan obat, contohnya sebagai pemanis untuk tablet dan vitamin. Aspartam juga digunakan untuk menutupi rasa yang tidak enak dari suatu obat karena memiliki rasa manis 180-200 kali lebih besar dari sukrosa. Aspartam stabil pada kondisi kering, sehingga penyimpanannya harus ditempat yang sejuk dan kering (Yusuf & Nisma, 2013).

4. Talk

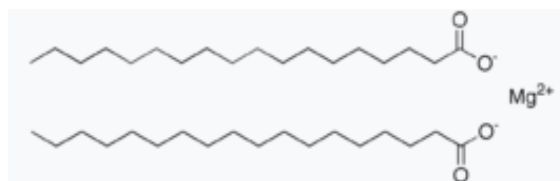


Gambar 8. Struktur kimia Talk (Rowe *et al*, 2009)

Talk adalah magnesium silika hidrat alam, dengan rumus $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$, kadang-kadang mengansung sedikit alumunium silika. Bentuk serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna

putih dan putih kelabu. Tidak larut air dalam semua pelarut. Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Digunakan sebagai zat tambahan (Depkes RI, 1979).

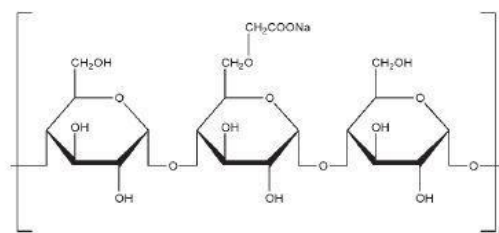
5. Mg stearat



Gambar 9. Struktur kimia Mg Stearat (Rowe *et al.*, 2009)

Mg stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% Mg dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Mg stearat merupakan serbuk hablur putih, licin, mudah melekat pada kulit, bau lemah khas dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam eter P (Depkes RI, 1979).

6. Sodium Starch Glycolate



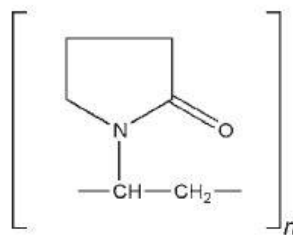
Gambar 10. Struktur kimia Sodium Starch Glycolate (Rowe *et al.*, 2009)

Sodium Starch Glycolate merupakan derivat amilum kentang dengan struktur yang menyerupai *carboxy methyl cellulose*. Pemeriananya berupa serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa. Farmakope Eropa (2005) menyatakan bahwa bahan tambahan ini terdiri dari granul oval atau *sferis*, diameternya berkisar 30-

100 μm , dengan beberapa granul kurang *sferis* yang berdiameter 10-35 μm (Rowe *et al.*, 2005). Konsentrasi yang efektif sebagai disintegran adalah 2-8% dengan konsentrasi optimum 4 %.

Sodium starch glycolate stabil dan harus disimpan dalam wadah yang tertutup baik dan kedap udara untuk melindungi dari suhu dan kelembaban yang dapat menyebabkan *caking*. Sifat fisik *sodium starch* formulasi tidak berubah dalam kurun waktu 3-5 tahun jika disimpan pada suhu dan kelembaban yang berubah (Edge *et al.*, 2002).

7. *Crospovidone*[®] (*Crosslinked PVP*)



Gambar 11. Struktur kimia *Crospovidone*[®] (Rowe *et al.*, 2009)

Nama merek dagang dari *Crosslinked PVP* adalah *crospovidone*[®]. *Crospovidone*[®]. merupakan serbuk berwarna putih dan halus, tidak berbau, sebagian tidak berasa, higroskopis, dan bersifat *free flowing*. *Crospovidone*[®]. merupakan *superdisintegrant* tablet yang tidak larut air dan sebagai agen pendisolusi yang biasa digunakan pada konsentrasi 1-10% pada tablet yang dibuat dengan metode kempa langsung, granulasi kering dan granulasi basah. Mekanisme disintegrasinya adalah penyerapan air (*water wicking*), lalu diikuti proses pengembangan (*swelling*) dengan cepat dan dalam jumlah yang besar. *crospovidone*[®] mempunyai struktur yang sangat berpori dan dapat hancur secara

cepat dalam air tanpa membentuk gel. Struktur berpori ini menyebabkan penyerapan air (*water wicking*) kedalam tablet (Mangal *et al.*, 2012). Keuntungan penggunaan *crospovidone*[®] diantaranya *crospovidone*[®] bekerja sebagai *superdisintegrant* dengan mekanisme *water wicking* dan sedikit *swelling* tanpa membentuk *gel* (Kibbe, 2009). Perbedaan *crospovidone*[®] dengan *superdisintegrant* yang lain adalah tidak membentuk *gel* bahkan pada konsentrasi tinggi (Shihora dan Panda, 2011). *Crospovidone*[®] diaplikasikan pada formulasi ODT menggunakan konsentrasi 2-5% (Rowe *et al.*, 2009).

D. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

1. Pemeriksaan massa tablet

1.1 Kecepatan alir. Waktu alir adalah banyaknya serbuk atau granul (gram) yang mengalir tiap satuan waktu (detik). Waktu alir yang semakin baik akan membuat semakin cepat waktu yang diperlukan untuk mengalirkan sejumlah berat tertentu serbuk. Umumnya, serbuk dikatakan mempunyai waktu alir yang baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir minimal 10 g/detik (Sulaiman, 2007).

1.2 Sudut diam. Sudut diam adalah sudut yang terbentuk dari serbuk atau granul yang mengalir bebas dari sebuah corong keatas suatu dasar membentuk suatu kerucut (Voigt, 1994). Sudut diam $\leq 30^\circ$ menunjukkan hasil yang baik, dan jika sudut diamnya $\geq 40^\circ$ menunjukan hasil yang kurang baik (Lachman *et al.*, 1994).

2. Pemeriksaan mutu fisik tablet

2.1 Uji keseragaman bobot tablet. Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya tablet yang menyimpang dari ketentuan. Tablet dengan bobot 26 mg sampai 150 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata tablet dan tidak boleh ada 1 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 20% dari bobot rata-rata 20 tablet (Depkes RI, 1979). Persyaratan lain yang dapat digunakan selain metode simpangan baku adalah koefisien variasi atau *coefisien of variation* (CV). Tablet yang baik mempunyai harga $CV \leq 5\%$ (Zubaidah, 2009). Menurut Depkes RI (1979) koefisien variasi dihitung dengan rumus :

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \quad \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

CV = nilai koefisien variasi

SD = standar deviasi

—

X = bobot rata-rata tablet

Perbedaan variasi bobot tablet akan menyebabkan kandungan zat aktif pada setiap tablet berbeda (Yenti *et al.*, 2011). Tiga faktor yang menimbulkan masalah keseragaman bobot tablet diantaranya distribusi obat tidak seragam pada saat pencampuran bahan atau granulasi, terjadinya pemisahan dari campuran bahan dan granulasi selama proses pembuatan, serta terjadinya penyimpangan berat tablet (Banker & Anderson, 1994). Persyaratan penyimpangan bobot tablet ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Anief, 2004)

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

2.2 Uji keseragaman ukuran tablet. Tablet yang baik memiliki ketebalan dan diameter yang sesuai dengan persyaratan dalam farmakope. Keseragaman ukuran tablet dapat ditetapkan menggunakan 5 atau 10 tablet (Banker & Anderson, 1994). Persyaratan untuk keseragaman ukuran yaitu kecuali dinyatakan lain diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet (Depkes RI, 1979)

2.3 Uji keseragaman kandungan tablet. Uji keseragaman kandungan tablet ODT dilakukan untuk sediaan yang mengandung zat aktif kurang dari 50 mg (Depkes RI, 1995). Kriteria keseragaman kandungan tablet kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, yaitu tablet famotidin mengandung famotidin setara tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket (Kemenkes RI, 2014).

2.4 Uji kekerasan tablet. Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketebalan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan, dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan, dan pemakaian. Kekerasan ini dapat dipakai sebagai ukuran dari

tekanan pengempakan. Kriteria kekerasan ODT yang baik adalah 3-5 kg (Panigrahi & Behera, 2010). Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan pada saat pentabletan, sifat bahan yang dikempa, jumlah bahan serta jenis bahan obat yang ditambahkan saat pentabletan akan meningkatkan kekerasan tablet (Ansel, 1989).

2.5 Uji kerapuhan tablet. Parameter lain yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik akibat guncangan dan pengikisan adalah kerapuhan. Tekanan dapat membuat tablet menjadi rusak, oleh karena itu tablet harus mampu menahan tekanan agar tidak timbul kerusakan. Kerapuhan dapat diprediksi dari suatu tablet dengan menguji kerapuhan untuk 20 tablet menggunakan *friability tester*. Alat ini menetapkan *fribilitas tablet* (tendensi untuk pecah) dengan cara melepaskan tablet berputar dan jatuh dalam alat penggulir berputar. Tablet ditimbang sebelum dan sesudah sejumlah sekian kali putaran maka berat yang hilang pun dihitung. Persentase penyusutan bobot tablet menyatakan nilai kerapuhannya (Yenti *et al.*, 2011). Nilai kerapuhan dinyatakan sebagai % kerapuhan (HyunhBa, 2008).

Batas kehilangan berat yang masih dapat di benarkan adalah 0,5% sampai 1% (Banker & Anderson, 1994) dan sebaiknya tidak melebihi 0,8% (Voigt, 1995). Ketahanan terhadap kehilangan berat, menunjukkan tablet untuk bertahan terhadap goresan ringan dalam pengemasan dan pengapalan (Ansel, 2008).

2.6 Uji waktu disintegrasi tablet. Uji waktu disintegrasi tablet dilakukan untuk mengetahui waktu yang diperlukan oleh tablet untuk dapat terdisintegrasi menjadi *fine particle*. Prosedur standar yang biasa dilakukan untuk

pengujian waktu disintegrasi pada tablet konvensional mempunyai beberapa keterbatasan, terutama untuk obat yang mempunyai waktu disintegrasi cepat seperti ODT. Uji waktu disintegrasi pada ODT harusnya disesuaikan dengan kecepatan disintegrasinya dan dilakukan tanpa air dan meniru disintegrasi di cairan saliva (Prajapati & Patel, 2010). Pengujian waktu disintegrasi bertujuan supaya tablet terdisintegrasi, kemudian melepaskan komponen obat ke cairan tubuh untuk dilarutkan, sehingga obat diabsorpsi dalam saluran cerna. Waktu disintegrasi berkaitan dengan kekerasan tablet, dengan bertambah keras tablet maka waktu disintegrasi akan menjadi lebih lama (Yenti *et al.*, 2011).

2.7 Uji waktu pembasahan. Waktu yang diperlukan air mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Pamar *et al.*, 2009). Uji waktu pembasahan sangat berkaitan dengan struktur dalam suatu tablet dan hidrofilitas sari bahan tambahan, sehingga dapat dilihat kecepatan ODT dalam menyerap air. Kecepatan air akan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan disintegrasi dari tablet. Waktu pembasahan yang semakin cepat akan menyebabkan cepatnya kemampuan disintegrasi suatu tablet (Sri *et al.*, 2012).

2.8 Uji waktu hancur *in vivo*. Tablet yang sudah didapatkan dari masing-masing formulasi akan dicoba oleh 20 responden, kemudian tablet diletakkan diatas lidah, tidak boleh ditelan maupun dikunyah (Purwanti, 2015). Waktu hancurnya tablet dapat diketahui dengan cara menghidupkan *stopwatch* pada saat tablet sudah dilidah sampai tablet hancur.

2.9 Uji tanggap rasa. Tablet yang sudah didapatkan dari masing-masing formulasi akan dicoba oleh 20 responden, kemudian responden

memberikan pendapat terhadap rasa dari formula yang dibuat sesuai dengan selera pada kuisioner yang telah tersedia. Uji ini menggunakan 20 responden dengan tujuan mewakili sampel dan mengurangi variabel-variabel yang mungkin akan mengganggu hasil dari uji ini. Hasilnya diuji secara statistik dengan memakai program SPSS (Rahmah, 2006).

B. Landasan Teori

Famotidin efektif mengobati penyakit tukak lambung dan tukak duodenum (Tatro, 2003). Famotidin yang diformulasikan dalam bentuk sediaan ODT akan memberikan kemudahan dalam penggunaan dan aksi yang cepat serta bioavailabilitas yang tinggi. Metode yang digunakan dalam pembuatan ODT famotidin adalah metode kempa langsung. Salah satu cara untuk menghasilkan ODT yang memenuhi kriteria adalah dengan digunakannya kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®]. dan *sodium starch glycolate*.

Crospovidone[®] digunakan dalam formulasi sediaan tablet sebagai bahan penghancur dengan konsentrasi 2-5 % untuk metode granulasi basah, kering dan kempa langsung. *crospovidone*[®] merupakan bahan yang hidrofilik, dengan cepat terdispersi dan mengembang saat kontak dengan air tanpa menimbulkan efek pembentukan gel. Bentuk struktur yang saat berpori dari *crospovidone*[®]. akan mempercepat waktu disintegrasi, karena air akan dengan cepat masuk ke dalam tablet dan menaikkan kecepatan pembasahan tablet (Mohamed *et al.*, 2012) *crospovidone*[®] juga sangat dianjurkan pemakaiannya pada obat-obat analgesik.

Bahan ini juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang kelarutannya buruk.

Sodium starch glycolate salah satu *superdisintegrant* yang efektif pada konsentrasi 4-6% (Sulaiman, 2007). *Sodium starch glycolate* memiliki *superdisintegrant* kemampuan dikempa yang baik dengan konsentrasi 0,5 - 10 %. Peningkatan jumlah lebih dari 10 % akan menurunkan kemampuan dikempa.

Mekanisme dari *crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* saling melengkapi, dimana *crospovidone*[®] membuat tablet berpori ketika kontak dengan air sehingga tablet cepat terbasahi, sedangkan *sodium starch glycolate* memiliki kemampuan dikempa dan kemampuan mengalir yang baik dengan konsentrasi 0,5-10%. Tujuan kombinasi *superdisintegrant* antara *crospovidone*[®] dengan *sodium starch glycolate* diharapkan dapat memperbaiki sifat alir dan waktu hancur tablet agar didapat sifat fisik tablet yang stabil.

Hasil penelitian sebelumnya tentang perbandingan *superdisintegrant* pada ODT menunjukkan *crospovidone*[®] dengan konsentrasi 5 % memiliki waktu hancur kurang dari 30 detik. *Crospovidone*[®] efektif pada konsentrasi 5 - 8% sedangkan pada konsentrasi kurang dari 2 % akan menurunkan meningkatkan waktu hancur (Zhang, 2010). Kim *et al.* (2013) melaporkan bahwa penggunaan 10 dan 20 % *crospovidone*[®] memberikan waktu disintegran yang lebih cepat dibandingkan dengan *sodium starch glycolate*, karena dengan konsentrasi tinggi *sodium starch glycolate* akan cenderung membentuk gel (Kim *et al.*, 2013).

Hasil penelitian sebelumnya tentang ODT kombinasi *superdisintegrant crosppovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* menunjukkan bahwa penggunaan *crosppovidone*[®] pada konsentrasi tinggi (8%) dan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi rendah (1%) menghasilkan ODT tablet meloksikam dengan waktu hancur yang cepat dan pelepasan obat yang dikehendaki (Lenny, 2015).

C. Hipotesis

1. Penggunaan kombinasi *superdisintegrant crosppovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* akan memberikan pengaruh terhadap sifat mutu fisik pada sediaan ODT famotidin yaitu menurunkan waktu disintegrasi, waktu pembasahan, serta meningkatkan kekerasan tablet, dan menurunkan kerapuhan tablet.
2. Perbandingan konsentrasi *crosppovidone*[®] 6 % dan *sodium starch glycolate* 2 % diduga akan menghasilkan tablet ODT famotidin dengan waktu hancur singkat.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah keseluruhan obyek penelitian baik terdiri dari benda nyata, abstrak, peristiwa dalam ruang lingkup yang ingin diteliti. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah ODT famotidin 20 mg.

Sampel adalah bagian dari populasi yang ingin diteliti yang ciri-ciri dan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula ODT famotidin dengan berbagai konsentrasi kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua sampel. Variabel utama dalam penelitian ini adalah ODT famotidin yang dibuat dengan berbagai konsentrasi dari kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*.

Variabel utama kedua adalah kemampuan mengalir massa tablet, mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan) dan waktu hancur ODT famotidin.

Variabel utama ketiga dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran, pengadukan), tekanan kompresi.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang direncanakan untuk diteliti yang berpengaruh terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*.

Variabel tergantung adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria dalam penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah mutu fisik ODT famotidin meliputi uji keseragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, uji waktu disintegrasi, uji tanggap rasa tablet, uji waktu hancur tablet, dan uji waktu hancur in-vivo.

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah variabel yang dianggap berpengaruh selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang di dapat tepat. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah metode kerja dan prosedur kerja yang digunakan. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan ODT famotidin dengan metode kempa langsung dan tekanan pada saat mencetak tablet.

3. Definisi operasional variabel utama

ODT famotidin adalah tablet yang terdisintegrasi secara cepat jika diletakkan diatas lidah tanpa air dengan variasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate*.

Crospovidone[®] adalah merek dagang dari *Crosslinked PVP* yang diproduksi oleh PT. Kimia Farma.

Sodium starch glycolate. yang di produksi oleh PT. Kimia Farma.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah famotidin 20 mg sebagai zat aktif, *Crospovidone*[®], *Sodium starch glycolate*, Avicel[®] pH 102, Mg stearat, Talk, Aspartam, HCl 0,1 N pH 1,2, dan akuades.

2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam proses ODT famotidin antara lain: timbangan analitik (Ohaus), *hardness tester* Aikho engineering Model AE-20, *friability tester* Erweka type TA, spektrofotometer *UV-Visibel* Hitachi U-29000, seperangkat alat gelas laboratorium, mesin tablet *single punch*, dan alat-alat penunjang lainnya.

D. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan kurva kalibrasi dan penetapan kadar

1.1 Pembuatan HCl 0,1 N pH 1,2. Asam klorida pekat (p.a, 37%, BJ 1,19 gram/ml, BM 36,5) sebanyak 8,29 ml diencerkan dalam labu takar 1000 ml ditambahkan dengan akuades sampai tanda batas.

1.2 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk famotidin dengan cara menimbang 50 mg famotidin, kemudian dilarutkan dengan HCl 0,1 N sampai 100 ml. Sebanyak 5 ml larutan diambil dan diencerkan sampai 100 ml dengan HCl 0,1 N dengan diperoleh larutan induk dengan kadar 25 ppm.

1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum. Larutan induk famotidin dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 240-300 nm, sehingga akan diperoleh panjang gelombang maksimal yang memiliki nilai serapan paling tinggi.

1.4 Pembuatan kurva baku famotidin. Larutan induk famotidin diambil 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25 ppm, kemudian masing-masing diencerkan sampai 10 ml dengan larutan HCl 0,1 N. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum famotidin. Serapan yang diperoleh dibuat persamaan regresi linier antara kadar famotidin dan serapannya.

2. Komposisi formula tablet ODT famotidin

Sediaan ODT famotidin dibuat dengan 3 formula sebagai berikut:

Tabel 3. Formula ODT famotidin dengan kombinasi *superdisintegrant*

Bahan	Komposisi Formula (mg)		
	F 1	F 2	F 3
Famotidin	20	20	20
<i>Crospovidone</i> [®]	12	10	6
<i>Sodium Starch Glycolate</i>	4	6	10
Avicel pH 102	160	160	160
Talk	1	1	1
Mg stearate	2	2	2
Aspartam	1	1	1
Total	200	200	200

Keterangan :

Formula I : *Crospovidone*[®] 6% dan *Sodium Starch Glycolate* 2%
 Formula II : *Crospovidone*[®] 5% dan *Sodium Starch Glycolate* 3%
 Formula III : *Crospovidone*[®] 3% dan *Sodium Starch Glycolate* 5%

3. Pembuatan ODT famotidin dengan metode kempa langsung

Menimbang semua bahan yang diperlukan sesuai dengan formulasi yang sudah ditentukan. Selanjutnya adalah mencampurkan famotidin pada masing-masing formula. Kemudian ditambahkan dengan avicel[®] pH 102 dan aspartam, campurkan hingga homogen. Setelah massa homogen, kemudian campurkan dengan Mg stearat dan talk selama 5 menit. Campuran tersebut kemudian dicetak dengan mesin tablet *single punch*. Tablet dicetak dengan bobot rata-rata 200 mg.

4. Pemeriksaan massa tablet

4.1 Kecepatan alir. Uji kecepatan alir dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam alat penguji yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Tutup dibuka, alat pencatat waktu (*stopwatch*) dihidupkan, sampai semua serbuk atau granul habis keluar, *stopwatch* dimatikan. Waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk atau granul dicatat sebagai waktu alirnya.

4.2 Sudut diam. Sudut diam dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam alat penguji yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Granul akan mengalir bebas dari sebuah corong ke dasar membentuk suatu kerucut (Voigt, 1994). Pengukuran sudut diam dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, kemudian diukur tinggi dan $\frac{1}{2}$ lebar serbuk (Depkes .RI, 1995). Sudut diam $\leq 30^\circ$ menunjukkan hasil yang baik, dan jika sudut diamnya $\geq 40^\circ$ menunjukkan hasil yang kurang baik (Lachman *et al.*, 1994).

5. Pemeriksaan mutu fisik tablet

5.1 Uji keseragaman ukuran tablet. Sebanyak lima tablet diukur dengan tepat panjang atau diameter dan tebal tiap tablet menggunakan jangka sorong, kemudian dihitung koefisien variasinya (CV).

5.2 Uji keseragaman bobot tablet. Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu kemudian ditimbang satu persatu, dihitung bobot rata-ratanya dan standar deviasinya (Yenti *et al.*, 2011). Penyimpangan bobot rata-rata tablet tidak boleh lebih dari ketentuan farmakope (tablet bobot 200 mg tidak boleh ada 2 tablet yang lebih dari 10 % dan tidak 1 tablet lebih dari 20 %).

5.3 Uji keseragaman kandungan tablet. Keseragaman kandungan ditentukan dengan menimbang 3 tablet kemudian digerus satu persatu dalam mortir menggunakan *stamper* sampai halus dan homogen. Masing-masing tablet ditimbang kemudian dimasukkan kedalam labu takar 50 ml dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N sampai tanda batas. Setelah semua terlarutkan dalam medium, larutan dipipet sebanyak 1 ml kemudian dimasukkan dalam labu takar 25 ml dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N. Sampel dibaca absorbansinya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum famotidin 265 nm.

5.4 Uji kekerasan tablet. Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala awal 0. Satu tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus memanjang. Putar skrup pada ujung yang lain, agar tablet tertekan. Pemutarannya dihentikan sampai tablet pecah atau hancur. Skala yang terbaca pada saat tablet pecah atau hancur menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg, percobaan dilakukan sebanyak 10 kali.

5.5 Uji kerapuhan tablet. Membersihkan 20 tablet dari debu yang melekat pada tablet, kemudian ditimbang dengan neraca analitik, lalu dimasukkan ke dalam alat *fribilator tester*. Alat diputar selama 4 menit dengan kecepatan putaran 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari alat, dibersihkan dari debu, kemudian ditimbang kembali. Hitung selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan (Depkes RI, 1979). Kerapuhan tablet dinyatakan dengan persamaan yang dapat dinyatakan dengan rumus :

$$\text{Kerapuhan \%} = \frac{\text{berat tablet awal} - \text{berat tablet akhir}}{\text{berat awal tablet}} \times 100 \% \dots\dots\dots(2)$$

5.6 Uji waktu pembasahan. Waktu pembasahan tablet diukur menggunakan prosedur sederhana. Kertas saring diletakkan di cawan petri kemudian ditambahkan dengan larutan metilen blue (pewarna yang larut dalam air) dan 6 ml larutan dapar forfat pH 6,8. Sebuah tablet diletakkan di atas permukaan kertas saring yang basah. Waktu yang diperlukan untuk air mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Parmar *et al.*, 2009). Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali.

5.7 Uji waktu disintegrasi. Tablet diletakkan di atas cawan petri berdiameter 10 cm yang berisi larutan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 10 ml (Klancke, 2003). Hitung waktu awal dari tablet dimasukkan ke dalam cawan petri sampai tablet dapat terdisintegrasi seluruhnya menjadi partikel-partikel halus, kemudian catat waktunya sebagai waktu disintegrasi tablet (Bala *et al.*, 2012). ODT famotidin harus terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik atau lebih disukai kurang dari 40 detik (Kundu & Sahoo, 2008).

5.8 Uji waktu hancur in-vivo. Uji dilakukan dengan menggunakan 20 responden. Responden berkumur terlebih dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan diatas lidah, tidak boleh ditelan maupun dikunyah (Purwanti, 2015). Waktu hancurnya tablet dapat diketahui dengan cara menghidupkan *stopwatch* pada saat tablet sudah dilidah sampai tablet hancur.

5.9 Uji tanggap rasa tablet. Uji tanggap rasa tablet dilakukan dengan menguji cita rasa dari tablet. Tablet yang dihasilkan dari masing-masing formulasi dicoba oleh 20 responden, kemudian responden memberi pendapat terhadap rasa dari formula yang dibuat berdasarkan selera pada kuisisioner yang telah tersedia. Uji ini menggunakan 20 responden dengan tujuan untuk mewakili sampel dan mengurangi variabel-variabel yang mungkin akan mengganggu hasil dari uji ini (Morten *et al.*, 2000). Hasilnya kemudian diuji statistik dengan memakai program SPSS 17.0 (Rahmah, 2006). Parameter ini memegang peranan penting karena berkaitan langsung dengan *acceptability* terhadap konsumen. Diharapkan formula ODT famotidin selain untuk dirasakan juga memberikan rasa nyaman di mulut.

E. Metode Analisis Hasil

Formula yang telah ditetapkan dilakukan pengujian terhadap mutu fisik tablet yaitu uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji keseragaman kandungan, uji kekerasan tablet, uji waktu hancur, uji waktu pembasahan, uji waktu hancur *in vivo*, uji tanggap rasa dan dianalisa menggunakan 2 pendekatan, yaitu:

1. Pendekatan teoritis

Data uji mutu fisik tablet (keseragaman ukuran tablet, keseragaman bobot tablet, keseragaman kandungan tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu disintegrasi tablet, waktu pembasahan tablet, uji tanggap rasa, waktu disintegrasi *in vivo*) dibandingkan dengan persyaratan yang ada pada Farmakope Indonesia dan kepustakaan lainnya (Lenny, 2015)

2. Pendekatan statistik

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji kolmogorov-smirnov untuk mengetahui distribusi data, jika terdistribusi normal selanjutnya data dianalisa menggunakan metode analisis varian satu jalan (Anova) dengan taraf kepercayaan 95 % menggunakan program SPSS, apabila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey (Lenny, 2015)

BAB IV

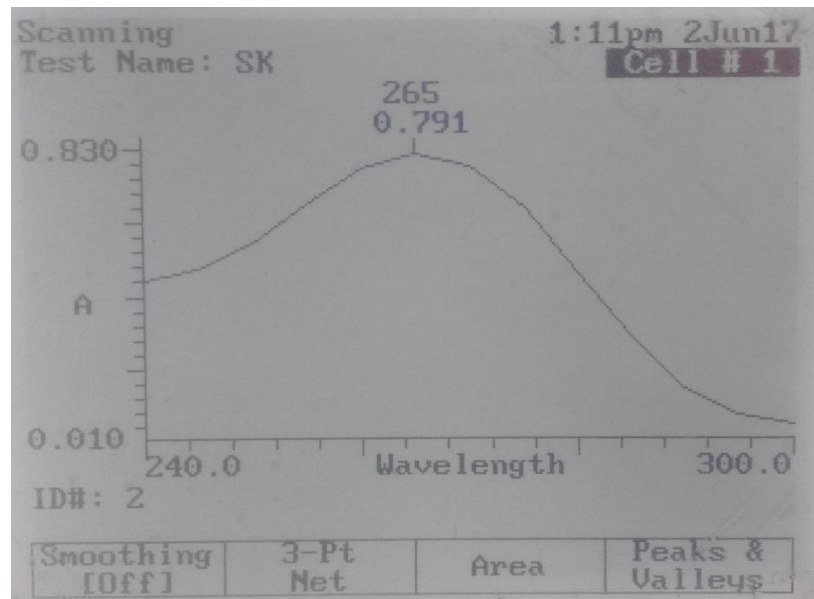
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan kurva kalibrasi dan penetapan kadar

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan untuk mendapatkan serapan (absorbansi) paling baik. Dari larutan yang akan dianalisis dengan memperkecil interferensi senyawa-senyawa pengganggu. Panjang gelombang serapan maksimum yang didapat akan digunakan untuk penetapan kadar kandungan zat aktif dan banyaknya zat yang terdisolusi.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum famotidin dilakukan dengan menggunakan medium HCl 0,01 N. Konsentrasi larutan standar famotidin yang digunakan adalah 500 ppm. Konsentrasi larutan standar tersebut diencerkan menjadi 25 ppm, kemudian dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 240-300 nm secara spektrofotometri UV-Vis. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah panjang gelombang 265 nm dengan absorbansi 0,791A. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum dapat dilihat pada gambar 12.



Gambar 12. Panjang gelombang maksimum famotidin

2. Penentuan kurva baku famotidin

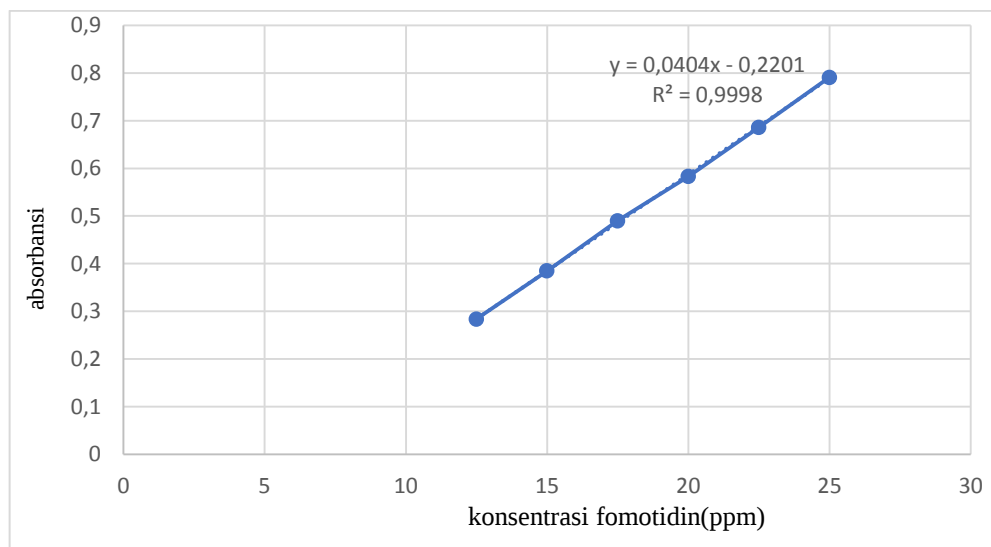
Kurva baku merupakan kurva hubungan antar konsentrasi famotidin dalam ppm dengan absorbansi yang diperoleh kemudian dibuat persamaan untuk mengetahui nilai korelasi yang linier.

Penentuan kurva baku famotidin menggunakan larutan induk famotidin dengan konsentrasi 12,5 ppm, 15 ppm, 17,5 ppm, 20 ppm, 22,5 ppm dan 25 ppm di dapat hasil absorbansi antara 0,2-0,8. Data hasil penentuan kurva baku dapat dilihat pada tabel 4. Seri pengenceran tersebut kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 265 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil absorbansi beberapa kurva kalibrasi dapat dilihat pada gambar 13.

Tabel 4. Hasil penentuan kurva baku famotidin

	Kadar (ppm)	Absorbansi
P	12,5	0,284
	15	0,385
	17,5	0,490
P	20	0,583
	22,5	0,686
ersam	25	0,791

aan regresi linier kurva baku famotidin dalam HCl 0,1 N adalah $Y = 0,0404x - 0,2201$ dan nilai $r = 0,999$. Koefisien korelasi menunjukkan angka mendekati 1, maka persamaan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan kadar dari sampel. Konsentrasi sampel ditentukan dengan memplotkan absorbansinya ke dalam persamaan kurva baku.

**Gambar 13. Kurva baku famotidin**

B. Hasil dan pembahasan pemeriksaan mutu fisik granul

Pemeriksaan mutu fisik granul merupakan tahapan dalam pembuatan tablet untuk mengetahui sifat fisik granul, sehingga menjamin kualitas sediaan ODT

yang dihasilkan. Pemeriksaan mutu fisik granul meliputi waktu alir dan sudut diam. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul dapat dilihat pada tabel 5.

Parameter	F1	F2	F3
Kecepatan alir (detik)	02,09±0,04	02,30±0,05	02,39±0,04
Sudut diam (°)	25,5±0,5	28±1,32	28,17±0,29

Tabel 5. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul

Keterangan :

F1 = Formulasi dengan *Crospovidone*[®] 6 % dan *Sodium Starch Glycolate*[®] 2 %

F2 = Formulasi dengan *Crospovidone*[®] 5 % dan *Sodium Starch Glycolate*[®] 3 %

F3 = Formulasi dengan *Crospovidone*[®] 3 % dan *Sodium Starch Glycolate*[®] 5 %

1. Kecepatan alir

Kecepatan alir merupakan parameter sifat alir yang dapat menyatakan granul tersebut memiliki sifat alir yang baik atau tidak. Pemeriksaan waktu alir berpengaruh terhadap homogenitas granul. Apabila formula sediaan ODT mempunyai sifat alir yang baik, maka akan menghasilkan bobot ODT yang seragam . Semakin kecil harga waktu alir maka sifat alirnya akan semakin baik. Suatu serbuk dikatakan mempunyai waktu alir baik jika mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik/100 gram serbuk (Lenny, 2015).

Waktu alir serbuk dipengaruhi oleh ukuran dan juga bentuk dari serbuk. Makin besar ukuran serbuk maka akan semakin baik kecepatan alirnya. Hasil penelitian waktu alir serbuk dapat dilihat pada tabel 5 yang menunjukkan bahwa massa tablet dari seluruh formula memiliki sifat alir yang baik, yang berarti massa

tablet dapat mengalir dengan baik saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet sehingga akan diperoleh keseragaman dalam pengisian yang akan menjamin keseragaman sediaan. Formula 1 mempunyai waktu alir yang paling cepat dengan rata-rata 2,09 detik karena formula 1 mempunyai komposisi *crospovidone*[®] dalam jumlah paling besar dan *sodium starch glycolate* dalam jumlah paling kecil, sedangkan pada formulasi 2 dengan rata-rata waktu 2,30 detik dan formula 3 dengan rata-rata waktu 2,39 detik menggunakan komposisi *crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* dengan perbandingan jumlah bahan yang hampir sama sehingga formula 2 dan 3 memiliki kecepatan alir yang buruk. Dimana sifat dari kedua bahan *superdisintegrant* yaitu *crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* memiliki sifat *free flowing* yang baik.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* untuk waktu alir dari ketiga formula diperoleh signifikansi (p) = 0,837 > 0,05 menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji Anova satu jalan. Pada output tampak nilai F hitung 39,025 dengan probabilitas $0,000 < 0,05$ berarti perbedaan formula pembuatan ODT famotidin menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada pemeriksaan waktu alir granul. Dari analisa didapatkan adanya perbedaan pada formula satu dengan yang lainnya sehingga dapat disimpulkan bahwa komposisi kombinasi komponen *superdisintegrant* memberikan pengaruh terhadap waktu alir pada setiap formula.

2. Sudut diam

Pemeriksaan sudut diam berguna untuk mengetahui baik tidaknya kecepatan dari granul. Granul yang mempunyai sudut diam kurang dari 30°

menunjukkan bahwa granul tersebut mempunyai kecepatan alir yang baik sedangkan granul yang mempunyai sudut diam lebih dari 40° menunjukkan bahwa granul tersebut mempunyai kecepatan alir yang buruk (Lenny, 2015). Peningkatan kemampuan waktu mengalir akan menurunkan sudut diam. Hasil pemeriksaan sudut diam pada formula I $25,5^\circ$, formula II 28° , formula III $28,17^\circ$ menunjukkan bahwa serbuk memenuhi persyaratan yang telah ditentukan yaitu granul pada formula I, II dan III mempunyai sudut diam kurang dari 30° , sehingga pada setiap formula mempunyai kecepatan alir yang baik. Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* untuk sudut diam dari ketiga formula diperoleh signifikansi (p) = $0,598 > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji Anova satu jalan. Pada output tampak nilai F hitung $9,640$ dengan probabilitas $0,013 < 0,05$ berarti perbedaan formula pembuatan ODT famotidin menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada pemeriksaan sudut diam granul.

C. Hasil dan Pembahasan Pemeriksaan Mutu Fisik ODT

Pemeriksaan mutu fisik ODT merupakan indikator awal untuk mengetahui ODT yang dibuat telah memenuhi persyaratan pustaka yang telah ada, sehingga diharapkan ODT yang dihasilkan memiliki mutu fisik ODT yang baik, dan sesuai persyaratan yang ada.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan mutu fisik ODT famotidin

Pemeriksaan	Formulasi 1	Formulasi 2	Formulasi 3
Keseragaman ukuran			
• Diameter (cm)	$0,877 \pm 0,00$	$0,876 \pm 0,00$	$0,876 \pm 0,00$

• Tebal (cm)	0,56±0,04	0,57±0,04	0,56±0,04
Keseragaman bobot (mg)	199,6±2,11	199,2±1,78	199,0±1,38
Keseragaman kandungan (%)	92,68±1,18	93,45±2,13	93,73±1,75
Kekerasan (kg)	3,25±0,31	3,23±0,41	3,20±0,29
Kerapuhan (%)	0,56 ±0,25	0,60±0,1	0,66±0,37
Pembasahan (detik)	26,17 ±0,34	26,71 ±0,45	32,24 ±0,45
Waktu disintegrasi (detik)	33,90±0,82	41,93±0,33	54,24±0,92
Tanggap rasa	Cukup enak	Cukup enak	Cukup enak
Waktu hancur in-vivo (detik)	46,88±1,04	48,87±1,07	51,19±1,47

Keterangan :

F1 = Formulasi ODT famotidin dengan *Crospovidone*[®] 6% dan *Sodium Starch Glycolate* 2%

F2 = Formulasi ODT famotidin dengan *Crospovidone*[®] 5% dan *Sodium Starch Glycolate* 3%

F3 = Formulasi ODT famotidin dengan *Crospovidone*[®] 3% dan *Sodium Starch Glycolate* 5%

1. Uji keseragaman ukuran tablet

Keseragaman ukuran tablet merupakan salah satu parameter yang diteliti dalam uji mutu fisik tablet. Dalam FI edisi III (Depkes RI, 1979) telah dipersyaratkan untuk keseragaman ukuran yaitu kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet. Kecepatan alir, homogenitas campuran dan kestabilan *punch* adalah faktor – faktor yang menyebabkan ukuran tablet menjadi seragam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki diameter dan tebal yang seragam dan hasil dari ketiga formula memenuhi syarat keseragaman ukuran, sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memiliki ukuran yang seragam.

Diameter dan ketebalan tablet berhubungan dengan kandungan zat aktif dalam ODT famotidin tersebut. Tablet memiliki ketebalan dan diameter yang bervariasi maka kandungan zat aktif dalam ODT famotidin juga bervariasi. Hasil penelitian ODT famotidin memiliki ketebalan yang hampir sama, sehingga perbedaan kandungan zat aktif dalam ODT rendah.

Hasil statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk keseragaman bobot dari ketiga formula diperoleh signifikansi $(p) = 0,100 > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji Anova satu jalan diperoleh signifikansi $(p) = 0,117 > 0,05$ untuk diameter dan signifikansi $(p) = 0,941 > 0,05$ untuk tebal tablet dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa ketiga formula mempunyai perbedaan keseragaman ukuran tablet yang tidak bermakna.

2. Uji keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot merupakan parameter yang pertama untuk mengetahui baik tidaknya kualitas ODT. Keseragaman bobot tablet secara tidak langsung sebagai penentu homogenitas zat aktif maupun bahan tambahan yang terkandung dalam ODT famotidin. Keseragaman bobot tablet dipengaruhi oleh sifat alir dari serbuk karena sifat alir yang baik mempengaruhi pengisian dalam ruang kompresi dengan volume yang konstan sehingga diperoleh tablet dengan bobot yang seragam. Parameter yang digunakan untuk pemeriksaan keseragaman bobot adalah nilai CV (*Coeficien of Variation*). Apabila nilai CV kurang dari 5 %, tablet

yang dihasilkan memenuhi keseragaman bobot yang baik. Keseragaman bobot tablet dilakukan dengan menimbang secara acak 20 tablet. Hasil dari ketiga formula memenuhi keseragaman bobot yang baik yaitu formula I 0,010 %, formula II 0,009%, formula III 0,007%.

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi III, ketiga formula diatas telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot yaitu untuk bobot rata-rata 151 mg sampai dengan 300 mg tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 7,5 % atau tidak lebih dari satu tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 15 %. Penyimpangan bobot dapat dilihat pada tabel 7 dan hasil perhitungan penyimpangan bobot ODT famotidin dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 7. Penyimpangan keseragaman bobot

Persyaratan penyimpangan keseragaman bobot ODT				
Formula	7,5%		15%	
	Minimal	Maksimum	Minimal	Maksimum
1	184,58	214,52	169,62	229,48
2	184,26	214,14	169,32	229,08
3	184,07	213,93	169,15	228,85

Hasil statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk keseragaman bobot dari ketiga formula diperoleh signifikansi $(p) = 0,100 > 0,05$ menunjukkan bahwa

data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji Anova satu jalan diperoleh signifikansi $(p) = 0,568 > 0,05$ dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa ketiga formula mempunyai perbedaan keseragaman bobot yang tidak bermakna.

3. Uji keseragaman kandungan tablet

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keseragaman bobot atau keseragaman kandungan. Keseragaman bobot digunakan untuk sediaan yang mengandung zat aktif lebih dari 50 mg sedangkan keseragaman kandungan digunakan untuk sediaan yang mempunyai zat aktif dalam jumlah yang lebih kecil atau kurang dari 50 mg.

Menurut FI IV penetapan keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil 10 tablet dan ditentukan kadar zat aktifnya, jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 85 % dan tidak lebih dari 115% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6% (Depkes, 1995). Kadar kandungan famotidin tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101 % yang tertera pada etiket. Dari hasil uji keseragaman kandungan yang dilakukan, menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki kadar formula 1 = 99,9 %, dengan RSD = 0,37 %, formula 2 = 99,33 %, dengan RSD = 0,70 %, formula 3 = 99,86 % dengan RSD = 0,25 %, sehingga ketiga formula masuk dalam persyaratan keseragaman kandungan yang ditetapkan.

Hasil statistik dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk keseragaman bobot dari ketiga formula diperoleh signifikansi $(p) = 0,996 > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji Anova satu jalan diperoleh

signifikansi (p) = 0,339 > 0,05 dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa ketiga formula mempunyai perbedaan keseragaman bobot yang tidak bermakna.

4. Uji kekerasan tablet

Kekerasan tablet merupakan parameter untuk menyatakan daya tahan tablet terhadap berbagai pengaruh guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, transportasi serta perlakuan dari konsumen, namun apabila terlalu keras juga tidak baik karena akan mempengaruhi waktu hancur. Kekuatan tekanan minimum untuk ODT adalah 3-5 kg (Panigrahi dan Bahera, 2010). Pada pustaka lain disebutkan bahwa kekerasan ODT yang baik adalah 2- 4 kg/cm² (Lannie *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa kekerasan dari formula I memiliki kekerasan 3,25 kg, formula II 3,23 kg, formula III 3,24 kg, dari ketiga formula dapat disimpulkan bahwa ODT famotidin tersebut memenuhi persyaratan. Hasil penelitian ketiga formula memiliki kekerasan yang berbeda hal ini disebabkan karena pada saat pengempaan pengisian granul pada die berbeda-beda dan *superdisintegrant* yang dipakai dapat mempengaruhi kekerasan tablet. Kekerasan tablet dapat mempengaruhi waktu pembasahan dan waktu disintegrasi.

Hasil uji statistik dengan Kolmogorov-Smirnov untuk kekerasan dari ketiga formula diperoleh signifikansi (p)= 0,078 > 0,05 yang berarti tidak memberikan perbedaan yang bermakna pada setiap formula. Pada uji Anova menunjukkan nilai signifikansi 0,997 > 0,05 berarti ketiga data tidak memberikan perbedaan yang bermakna.

5. Uji kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan suatu ketahanan tablet terhadap guncangan selama proses penyimpanan dan pendistribusian tablet. Batas kehilangan berat yang masih dapat di benarkan adalah 0,5 % sampai 1 % (Banker dan Anderson,1994) dan sebaiknya tidak melebihi 0,8 % (Voigt, 1995). Nilai kerapuhan dinyatakan sebagai % kerapuhan (HyunhBa, 2008). Hasil uji kerapuhan dapat dilihat pada tabel 6.

Dari hasil uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa semakin banyak *crospovidone*[®] yang digunakan semakin kecil pula nilai kerapuhannya. Peningkatan kekerasan tablet menurunkan tingkat kerapuhan tablet. Nilai kerapuhan yang rendah dipengaruhi oleh kompaktibilitas massa tablet, tekanan kompresi, dan efisiensi dari *filler binder* yang digunakan. Secara keseluruhan hasil uji kerapuhan menunjukkan bahwa kerapuhan tablet memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1 %.

Data uji statistik menggunakan One-way ANOVA diperoleh hasil signifikasi (p) = 0,914 > 0,05 yang berarti dari ketiga formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna pada keseragaman dengan taraf kepercayaan 95%. Hal ini berarti tablet yang diuji memiliki kerapuhan yang baik.

6. Uji waktu pembasahan

Waktu pembasahan digunakan untuk mengetahui seberapa cepat ODT menyerap air, dimana kecepatan penyerapan air akan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan waktu hancur tablet (Pamar *et al.*, 2009). Dari penelitian didapatkan hasil formula I 27,07 detik, formula II 25,94 detik formula III 32,24 detik. Waktu pembasahan yang baik terdapat pada formula I dan 2 dengan

komposisi pada formula I yaitu *crospovidone*[®] 6% dan *sodium starch glycolate* 2% dan pada formula II yaitu *crospovidone*[®] 5% dan *sodium starch glycolate* 3%, sedangkan untuk formula III menghasilkan waktu pembasahan yang buruk dengan komposisi *crospovidone*[®] 3% dan *sodium starch glycolate* 5%. Hal ini dapat terjadi karena sifat hidrofilik dan mekanisme *wicking agent* yang dimiliki oleh *crospovidone*[®] menyebabkan air lebih cepat terabsorpsi sehingga pada formula I dan II menghasilkan waktu pembasahan yang baik, sedangkan pada formula III penggunaan *sodium starch glycolate* dengan komposisi yang besar menghasilkan waktu pembasahan yang buruk, hal ini dapat terjadi karena sifat mekanisme mengembang dari *sodium starch glycolate* yang menyebabkan air lebih lama terabsorpsi. Waktu pembasahan yang lebih cepat akan menyebabkan waktu hancur tablet cenderung lebih cepat karena penetrasi air yang lebih cepat.

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk waktu pembasahan tablet diperoleh signifikansi (p) = 0,544 > 0,05 menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan uji Anova satu jalan, diperoleh F hitung 111,284 dengan signifikansi (p) = 0,000 > 0,05, dari data hasil tersebut dapat asumsikan bahwa ketiga formula mempunyai perbedaan waktu pembasahan yang bermakna.

7. Uji waktu disintegrasi

Waktu hancur bertujuan untuk mengetahui lamanya waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dengan sempurna. Waktu disintegrasi berkaitan dengan waktu pembasahan tablet, dimana waktu pembasahan yang lebih cepat akan menyebabkan waktu hancur tablet cenderung lebih cepat dan

kekerasan tablet, dengan bertambah kerasnya tablet maka waktu hancur akan menjadi lebih lama. Hasil penelitian pada formula 1 yaitu 33,90 detik, formula II yaitu 41,93 detik, formula III yaitu 52,24 detik, menunjukkan bahwa dari ketiga formula mempunyai waktu disintegrasi kurang dari 60 detik. Waktu hancur tablet pada formula dengan komposisi *crospovidone*[®] yang tinggi memiliki waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan formula yang lainnya, karena sifat hidrofilik dan mekanisme wacking agent yang dimiliki oleh *crospovidone*[®] menyebabkan air lebih cepat berpenetrasi ke dalam sediaan sehingga menyebabkan tablet hancur dalam waktu yang lebih cepat. Sedangkan formula yang menggunakan *sodium starch glycolate* dalam jumlah besar sebagai bahan penghancur memiliki waktu yang lebih lama karena perbedaan mekanisme kerja dari bahan penghancur, dimana *sodium starch glycolate* memiliki mekanisme pengembang (*swelling*) untuk hancurnya tablet (Lannie *et al.*, 2016)

8. Uji waktu hancur *in vivo*

Uji dilakukan dengan menggunakan 20 responden. Responden berkumur terlebih dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan diatas lidah, tidak boleh dikunyah maupun ditelan (Lenny, 2015). Hancurnya dapat diketahui dengan cara menghidupkan *stopwatch* pada saat tablet sudah hancur dilidah.

Hasil pemeriksaan waktu hancur *in vivo* dapat dilihat pada tabel 6. pada formula 1 mempunyai waktu hancur yang baik yaitu 46,88 detik hal tersebut karena perbandingan *crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* dengan jumlah yang tepat. Penggunaan *crospovidone*[®] dalam jumlah banyak akan membuat tablet menjadi cepat hancur.

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk waktu hancur *in vivo* dari ketiga formula diperoleh signifikasi $(p)=0,915 > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji anova satu jalan diperoleh signifikasi $(p)= 0,000 < 0,05$ berarti perbedaan ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan yang signifikasi pada sifat fisik pemeriksaan waktu hancur *in vivo*.

9. Uji tanggap rasa tablet

Uji tanggap rasa dilakukan untuk mengetahui cita rasa dari ODT famotidin. Tanggap rasa merupakan parameter paling penting yang berkaitan langsung dengan penerimaan konsumen. Tanggap rasa dilakukan kepada 20 responden secara acak untuk menilai penampilan dan rasa dari formula yang dibuat sesuai dengan selera pada kuisioner yang tersedia. Hasil pemeriksaan tanggap rasa dapat dilihat pada tabel 6 dan lampiran 3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki rasa yang cukup enak dengan kriteria rasa agak manis, agak berpasir dan penggunaan *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* tidak mempengaruhi rasa dari tablet.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Kombinasi *superdisintegrant crospovidone*[®] dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap suatu mutu fisik pada sediaan ODT famotidin dengan konsentrasi *crospovidone*[®] yang tinggi dan *sodium starch glycolate* yang rendah dapat menurunkan waktu disintegrasi, waktu pembasahan, serta meningkatkan kekerasan tablet, dan menurunkan kerapuhan tablet.
2. Kombinasi *superdisintegrant* dengan perbandingan jumlah *crospovidone*[®] 6% dan konsentrasi *sodium starch glycolate* 2 %, mampu memberikan waktu disintegrasi yang singkat pada sediaan ODT famotidin.

B. Saran

Saran dari hasil penelitian ini adalah:

1. ODT famotidin memenuhi persyaratan standar yang sudah ditetapkan dan kualitasnya lebih baik jika dibandingkan dengan tablet famotidin konvensional sehingga dapat memberikan pilihan kepada konsumen untuk beralih menggunakan ODT famotidin.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengoptimasikan formulasi ODT famotidin untuk mengetahui formula optimum yang dapat mempercepat waktu disintegrasi obat famotidin.

DAFTAR PUSTAKA

- [USP]. 2009. *The United State Pharmacopeia*. 32rd Ed. Rockville : *The United State Pharmacopeial Convention Inc*. Hlm 5327.
- Al Omar MA, Al Mohizea. 2009. *Famotidin. Profils of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* 34; 117, 125, 148. hbrirraain@centerpharmhyssics.com
- Anief M. 2004. *Prinsip-Prinsip dan Dasar Farmakologi*. Yogyakarta. Gajah Mada University Press. Hlm 48.
- Ansel, H.C.1981. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Asmanizar, Iis Aisyah. Edisi III. UI Press. Jakarta. Hlm 281-283.
- Bala Rajni, Khanna sushil, Pawar Pravin, 2012. *Polymers in Fast disintegrating tablet review*, Chitakara college of pharmacy, chandigarh patiala national highway: India 2:8-14.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1994, Kapsul dalam buku Lachman, L., Liberman, H.A. and Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Industri*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI Press,Jakarta, hal. 141-142,164,293-345,650
- Bhowmik, D., Chiranjib B., Krishnakanth, Pankaj, dan Chandira, R. Magret. 2009. *Fast Dissolving Tablet : An Overview. J. Chem. And Pharm. Research*, 1(1), 163-177.
- Debjit B., Chiranjib B., Krishnakanth R., Pankaj, Margret C. 2009. *Fast Dissolving Tablet: An Overview Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2009, 1 (1): 163-177.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia. Edisi III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Edge, S., Steele, D.F., Stanifort, J.N., Chen, A., dan Woodcock P.M. 2002. *Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants*. Drug Development and Industrial Pharmacy [Drug Dev Pharm], 28,989-999.
- Fu Y.R, Yang S.C, Seong H.J, Kimura S., K. park. 2004. *Orally Fast Disintegrating Tablet:Development, Technologies, Taste-Making and Clinical Studies*. Therapeutic Drug Carrier Systems 21;433-475.

- Goel Honey, Parshuram Rai, Vikas Rana, Ashok. 2008. *Orally Disintegrating System: Innovation in Formulation and Technology. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2:258-274.
- Goldsmith MA, Vadas E. 2007. *Oral Dosage forms including an antiplatelet agent and an acid inhibitor*.
- Gupta A.K, Mittal A., Jha K.K. 2012. *Fast Dissolving Tablet-A Review. The Pharm Innovation* 1: 1-8.
- Gunawan. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran universitas Indonesia.
- Harkness R. 1989. *Interaksi Obat. Goeswin Agoes, Mathilda BW*, penerjemah; Bandung:ITB. Terjemahan dari: *Drugs Interactions Handbook*. Hlm 13a-15a, 194-196.
- Habib W., Khankari R., andHontz J. 2000. *Fast dissolving drug delivery systems. Critical review in therapeutics, Drug Carrier System*. 17(1),61-72.
- Hirani JJ, Rathod DA, Vadalía KR. 2009. *Orally Disintegrating Tablet: A Review. Tropical journal of Pharmaceutical Research* 8(2) hal. 16-172.
- HyunhBa, K. 2008. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development Springer*. New York. Hlm 215.
- Jeong S.H., Park K. 2007. *Development of sustained release fast-disintegrating tablet using various polymer-coated ion-exchange resin complexes*. *Int. J. Pharm.* 2008; 353 (1-2): 195-204.
- Katzung BG. 2000. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Buku I, penerjemah; Jakarta: Salemba Medika. Hlm 335-337.
- Kim J, Cho SM, Cui JH, Cao QR, Oh E, Lee BJ. 2013. *In Vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste making using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex*. *Int J. Pharm.* 455: 31-39.
- Kucceherkar, B.S., Badhan, A.C., dan Mahajan, H.S. 2003. *Mouth Dissolving Tablet:A novel Drug Delivery System*. *Pharm Times*. 35,3-10.
- Kucinskaite, Agne., Sawicki., Wieslaw., Briendis., Vitalis., dan Sznitowska, Malgorzata. 2007. *Fast Disintegrating Tablet Containing Rhodiola Rosea L. Extract Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. Vol.64. No.1.63-67.

- Kundu, S., & Sahoo, P.K., 2008, *Recent Trend In The development of Orally Disintegrating Tablet Technology*. Pharma Times, 40(4), 1-5.
- Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, Uchida M and Y. Machida. 2008. *Development of novel Fast-Disintegrating Tablet by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Esters as A Disintegration-Accelerating Agent* Chem. Pharm. Bull. 56(10): 1384-1388.
- Klancke J. 2003. *Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablet*
- Liberman, H.A. and Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Industri*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI Press, Jakarta, hal. 141-142, 164, 293-345, 650.
- Lenny A. 2015. *Formulasi Fast Disintegrating Tablet Meloksikam dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dengan kombinasi kollidone[®] Cl dan Primojel[®] sebagai Superdisintegrant*.
- Mangal, M., Thakra, S., Goswami, M., & Ghai, P., 2012, *Superdisintegrant: An Update Eiview*, Int. J. Pharm. And. Sci., 2(2), 26-35.
- Manivannan, R. 2009, *Oral disintegrating tablet a future compaction*, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 1(10): 1-10.
- Mohamed MB, Talari MK, Tripathy M dan Majeed A.B.A. 2012. *Pharmaceutical Application Of Crospovidone: A Review*, Int. J. Drug. Form. And Res, 3(1). 13-28.
- Moroten CM, Gail VC, dan Thomas Carr. 2000. *Sensory Evaluation Technique*. CRC Press.
- Modi, A., Pandey, A., Singh, V., Bonde, C.G., Jain, D., & Shinde, S., 2012, *Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablet of Diclofenac Sodium Using Different Superdisintegrant by Direct Compression Method*, *Pharmacia*, 1 (3), 95-101.
- Pahwa, R. & Gupta, N. 2011. *Superdisintegrant in the Development of Orally Disintegrating Tablet: A Review*, *Internasional Jurnal of Pharmaceutical Sciences Research*, 2(11): 2767-2780.
- Panigrahi, R., & Behera, S. 2010. *A review on Fast Dissolving Tablet*, *Webmed Central Quality and Pasien Safety*. 1(9).
- Pamar R.B, Baria A.H, Tank H.M, & Faldus D. 2009. *Formulation and evaluation of domperidone fast dissolving tablet*. *Int.J. Pharm Tech Resert*, (1): 483-487.

- Prajapati, B.G., & Patel, S.N., 2010. *Formulation, Evaluation & Optimization of Orally Disintegrating Tablet of Cinnazirine*, *J.Sci. And Tech.*, 921.
- Rahmah S. 2006. *Formulasi Granul Effervescent Campuran Ekstrak Herba Seledri (Apium graveolens) dan Ekstrak Daun Tempuyung (Sochus avensis L)*.
- Rao, S. C. ; Northup, B. K., 2009. *Capabolities of four novel warm-season legumes in the southern Great Plains: grain production and quality*. *Crop science*, 49 (3): 1103-1108.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient* 7th Ed. London: Pharmaceutical Press. Hlm. 206-208.
- Siswandono dan Soekardjo, B., (2010), *Kimia Medisinal*. Edisi 2.Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 291.303
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, *Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gajdah Mada, Yogyakarta*.
- Sharma K, Pfister WR and T.K Ghosh. 2005. *Quick-Dispersing Oral Drug Delivery Systems*. In: T.K. Ghosh and W.R. Pfister (eds). *Drug Deliveryto The Oral cavity: Molecules to Market*. Boca Raton: Taylor 7 francis Group: 262-263.
- Shirora, H. & Panda, S. 2011. *Superdisintegrants, Utility in Dosage Forms : A Quick Review*, *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscietific Research*, 1(3): 1-12.
- Shukla D, Chakraborty S, Singh S, andB. Mishra. 2009. *Mouth dissolving Tablet I: An Overview of Formulation Technology*. *Sci. Pharm.* 76: 309-326.
- Sri, K.V., Raj, G.B., Ravishanker, D., & Kumar, C.A., 2012, *Preparationan Evaluation of Montelukast Oral Dispersible Tablet by Direct Compression Method*, *Int. Reas. J. Pharm.*, 3(7), 315-318.
- Tatro dan David S. 2003. *A to Z Drug Facts*. Missouri: Facts and Comparisons. 303.
- Voigt R.1995. *Buku Pelajaran Teknoloogi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University press. Hamilton. halm 475-479.
- Yuliarti, N, (2009), *Maag, Kenali, Hindari dan Obati*, Yogyakarta: ANDI, Hal, 1,11.
- Zhang Y,Wrzesinski A, Moses M, Bertrand H. 2010. *Comparison of superdisimintegrants in orally disintegrating tablets*. *Pharm Tech*. 54-61.

L
A
M
P
I
R
A
N

Lampiran 1. Data pengujian sifat fisik granul

a. Waktu alir

Replikasi	Waktu Alir (detik)		
	F1	F2	F3
1	2,10	2,27	2,36
2	2,05	2,28	2,38
3	2,13	2,36	2,43
Rata-rata	2,09	2,30	2,39
SD	0,04	0,04	0,03

b. Sudut diam

Replikasi	Derajat (°)		
	F1	F2	F3
1	25	29	28
2	25,5	28,5	28
3	26	26,5	28,5
Rata-rata	25,5	28	28,16
SD	0,5	1,32	0,28

Lampiran 2. Uji statistik sifat fisik granul

a. Waktu alir

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu Alir	9	2.2622	.13709	2.05	2.43

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu Alir
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	2.2622
	Std. Deviation	.13709
Most Extreme Differences	Absolute	.207
	Positive	.166
	Negative	-.207
Kolmogorov-Smirnov Z		.620
Asymp. Sig. (2-tailed)		.837

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Waktu Alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.343	2	6	.723

ANOVA

Waktu Alir

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.140	2	.070	39.025	.000
Within Groups	.011	6	.002		
Total	.150	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu Alir

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	-.21000*	.03453	.002	-.3160	-.1040
		F3	-.29667*	.03453	.000	-.4026	-.1907
	F2	F1	.21000*	.03453	.002	.1040	.3160
		F3	-.08667	.03453	.101	-.1926	.0193
	F3	F1	.29667*	.03453	.000	.1907	.4026
		F2	.08667	.03453	.101	-.0193	.1926
Bonferroni	F1	F2	-.21000*	.03453	.003	-.3235	-.0965
		F3	-.29667*	.03453	.000	-.4102	-.1831
	F2	F1	.21000*	.03453	.003	.0965	.3235
		F3	-.08667	.03453	.138	-.2002	.0269
	F3	F1	.29667*	.03453	.000	.1831	.4102
		F2	.08667	.03453	.138	-.0269	.2002

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Waktu Alir

	formula	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Student-Newman-Keuls ^a	F1	3	2.0933		
	F2	3		2.3033	
	F3	3			2.3900
	Sig.		1.000	1.000	1.000
Tukey HSD ^a	F1	3	2.0933		
	F2	3		2.3033	
	F3	3			2.3900
	Sig.		1.000	.101	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

b. Sudut diam

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
sudut diam	9	27.222	1.4814	25.0	29.0

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		sudut diam
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	27.222
	Std. Deviation	1.4814
Most Extreme Differences	Absolute	.256
	Positive	.132
	Negative	-.256
Kolmogorov-Smirnov Z		.767
Asymp. Sig. (2-tailed)		.598

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

sudut diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.649	2	6	.060

ANOVA

sudut diam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13.389	2	6.694	9.640	.013
Within Groups	4.167	6	.694		
Total	17.556	8			

Lampiran 3. Data pemeriksaan sifat mutu fisik tablet

a. Keseragaman ukuran tablet

	formula 1		formula 2		Formula 3	
Replikasi	diameter (cm)	tebal (cm)	diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)
1	0,877	0,6	0,875	0,6	0,877	0,55
2	0,877	0,55	0,875	0,55	0,877	0,6
3	0,877	0,6	0,879	0,6	0,875	0,5
4	0,877	0,55	0,875	0,5	0,877	0,6
5	0,875	0,5	0,877	0,6	0,875	0,55
Rata-rata	0,87	0,56	0,87	0,57	0,87	0,56
SD	0,00	0,04	0,00	0,04	0,00	0,04

b. Keseragaman bobot tablet

Tablet	F1	F2	F3
1	200	200	202
2	203	197	198
3	197	200	198
4	198	200	199
5	198	199	198
6	201	198	201
7	198	199	200
8	195	198	201
9	204	200	198
10	200	200	197
11	199	198	199
12	200	202	199
13	200	195	200
14	198	203	198
15	200	199	198
16	199	202	197
17	200	199	201
18	203	199	199
19	200	198	198
20	199	198	199
Rata-rata	199,6	199,2	199
SD	2,11	1,77	1,37
CV	0,01	0,01	0,01

Perhitungan bobot ODT famotidin menurut Farmakope Indonesia edisi III untuk bobot tablet 200 mg :

1. Formula 1

Bobot rata-rata 20 tablet = 199,6 mg

a. Untuk penyimpangan 7,5% = $\frac{7,5}{100} \times 199,6 \text{ mg} = 14,97 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (184,58-214,52 mg)

b. Untuk penyimpangan 15% = $\frac{15}{100} \times 199,6 \text{ mg} = 29,93 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (169,62 - 229,48 mg)

2. Formula 2

Bobot rata-rata 20 tablet = 199,2 mg

a. Untuk penyimpangan 7,5% = $\frac{7,5}{100} \times 199,2 \text{ mg} = 14,94 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (184,26 – 214,14 mg)

b. Untuk penyimpangan 15% = $\frac{15}{100} \times 199,2 \text{ mg} = 29,88 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (169,32 – 229,08 mg)

3. Formula 3

Bobot rata-rata 20 tablet = 197,45 mg

a. Untuk penyimpangan 7,5% = $\frac{7,5}{100} \times 199 \text{ mg} = 14,93 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (184,07mg – 213,93 mg)

b. Untuk penyimpangan 15% = $\frac{15}{100} \times 199 \text{ mg} = 29,85 \text{ mg}$

Jadi, berat ODT famotidin 200 mg $\pm$ (169,15 – 228.85mg)

c. Kekerasan tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet			
tablet	F1	F2	F3
1	3	3,1	4
2	3,1	3	3
3	3,1	4	3,1
4	3	3	3,2
5	3,3	4	3
6	2,9	3	3,1
7	3,4	3	3,1
8	3,4	3	3,3
9	3,3	3,2	3,2
10	4	3	3
Rata-rata	3,25	3,23	3,2
Sd	0,31	0,41	0,29

d. Kerapuhan (%)

Formula	Sebelum (mg)	Sesudah (mg)	Kerapuhan (%)	rata-rata	SD
1	3991	3968	0,6	0,56	0,25
	3983	3950	0,8		
	3989	3975	0,3		
2	3984	3953	0,7	0,6	0,1
	3982	3960	0,5		
	3979	3952	0,6		
3	3985	3942	1,1	0,66	0,37
	3974	3951	0,5		
	3988	3969	0,4		

e. Waktu pembasahan

replikasi	Formulasi		
	1	2	3
1	26,55	27,22	31,72
2	26,09	26,36	32,44
3	25,87	26,56	32,57
ratarata	26,17	26,71	32,24
SD	0,34	0,45	0,45

Perhitungan uji keseragaman kandungan tablet

$$Y = a + bx$$

$$Y = - 0,2201 + 0,0404x$$

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{\text{mg}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\text{kandungan obat} = \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet sebenarnya}} \times \text{kadar}$$

$$\% \text{ kandungan} = \frac{\text{kandungan}}{\text{kandungan sebenarnya}} \times 100 \%$$

Contoh Perhitungan

Bobot tablet : 199 mg

Serapan : 0,430

$$Y = a + bx$$

$$0,430 = - 0,2201 + 0,0404x$$

$$0,430 + 0,2201 = 0,0404x$$

$$0,6501 = 0,0404 x$$

$$0,6501 / 0,0404 = x$$

$$16,09 \text{ ppm} = x$$

$$16,09 \text{ mg}/1000\text{ml} = x$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (mg)} &= \frac{\text{mg}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{16,09 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} \times 25 \text{ kali} \\ &= 20,11 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kandungan famotidin (mg)} &= \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet sebenarnya}} \times \text{kadar} \\ &= \frac{199 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 20,11 \text{ mg} \\ &= 20,00 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ kandungan famotidin} &= \frac{20 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% \\ &= 100 \% \end{aligned}$$

h. Uji tanggap rasa dan uji waktu hancur *in vivo*

Nama responden :

Jenis kelamin : laki-laki / perempuan

Petunjuk :

1. Anda akan menerima 1 (satu) sampel ODT famotidin tiap formula
2. Mengisi identitas diri pada kolom yang sudah disediakan
3. Sebelum mencoba, netralkan mulut dengan meminum air putih

4. Memasukkan tablet kedalam mulut dan biarkan tablet sampai larut sendiri dan bercampur dengan saliva di mulut, lalu coba formula berikutnya dengan cara yang sama. tablet dihitung waktu larutnya dengan stopwatch. Dalam penelitian ini tablet tidak ditelan.
5. Mengisi form penilaian pada kolom yang disediakan. Beri nilai pada kolom yang meliputi rasa, dan waktu hancur. Tulislah sesuai dengan angka nilai.

Tablet dinyatakan hancur apabila bentuk tablet sudah tidak utuh .

formula	Kriteria	
	Rasa	waktu hancur
1		
2		
3		

Keterangan :

Tanggap rasa : 1. Enak , 2. tidak enak, 3. cukup enak

Kriteria : 1. Enak : rasa manis, agak berpasir

2. Tidak enak : rasa pahit, berpasir

3. cukup enak : rasa sedikit manis, agak berpasir

No	Responden	Rasa		
		formula 1	formula 2	formula 3
1	Arinda	cukup enak	enak	cukup enak
2	Rinda	tidak enak	tidak enak	tidak enak
3	Ayu	cukup enak	cukup enak	cukup enak
4	Neni	cukup enak	cukup enak	cukup enak
5	Neri	Enak	cukup enak	enak
6	Nayla	tidak enak	tidak enak	tidak enak
7	Alifa	cukup enak	cukup enak	cukup enak
8	Ria	cukup enak	cukup enak	cukup enak
9	Tantri	cukup enak	cukup enak	cukup enak
10	Doni	cukup enak	cukup enak	cukup enak
11	Nur	cukup enak	cukup enak	enak

12	Tika	tidak enak	tidak enak	tidak enak
13	Aji	cukup enak	cukup enak	cukup enak
14	Dinda	cukup enak	cukup enak	cukup enak
15	Heny	cukup enak	cukup enak	cukup enak
16	Erik	tidak enak	enak	cukup enak
17	Pulung	cukup enak	cukup enak	cukup enak
18	Imah	cukup enak	tidak enak	cukup enak
19	Rika	Enak	cukup enak	cukup enak
20	Elin	cukup enak	cukup enak	cukup enak

Persentase uji tanggap rasa

Formula 1

$$\text{Cukup enak} = 14 / 20 \times 100 \% = 70 \%$$

$$\text{Tidak enak} = 2 / 20 \times 100 \% = 10 \%$$

$$\text{Enak} = 4 / 20 \times 100 \% = 20 \%$$

Formula 2

$$\text{Cukup enak} = 14 / 20 \times 100 \% = 70 \%$$

$$\text{Tidak enak} = 2 / 20 \times 100 \% = 10 \%$$

$$\text{Enak} = 4 / 20 \times 100 \% = 20 \%$$

Formula 3

$$\text{Cukup enak} = 15 / 20 \times 100 \% = 75 \%$$

$$\text{Tidak enak} = 2 / 20 \times 100 \% = 10 \%$$

$$\text{Enak} = 3 / 20 \times 100 \% = 15 \%$$

Hasil waktu hancur in vivo

No	Responden	Waktu Hancur		
		Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	Arinda	45,76	47,23	51,32
2	Rinda	46,87	48,44	52,42
3	Ayu	47,34	46,66	50,36
4	Neni	45,32	47,71	50,15
5	Neri	46,78	48,22	49,12
6	Nayla	47,33	50,77	48,77
7	Alifa	47,45	49,55	54,55
8	Ria	48,55	48,85	51,42
9	Tantri	47,87	49,13	53,45
10	Doni	44,51	50,12	51,32
11	Nur	47,72	49,89	53,32
12	Tika	46,89	48,48	50,23
13	Aji	48,65	48,56	50,43
14	Dinda	45,79	47,48	50,21
15	Heny	46,77	49,56	50,17
16	Erik	46,65	48,63	51,34
17	Pulung	45,86	49,67	51,65
18	Imah	47,55	50,11	52,41
19	Rika	47,01	49,52	50,12
20	Elin	46,81	48,79	51,11
Rata-rata		46,874	48,8685	51,1935
SD		1,0368241	1,0659924	1,4657323

Lampiran 4. Uji statistik sifat mutu fisik tablet

a. Keseragaman ukuran tablet

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Diameter	15	.87633	.001234	.875	.879
Tebal	15	.56333	.039940	.500	.600

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Diameter	Tebal
N	15	15
Normal Parameters ^{a,b}		
Mean	.87633	.56333
Std. Deviation	.001234	.039940
Most Extreme Differences		
Absolute	.305	.287
Positive	.260	.179
Negative	-.305	-.287
Kolmogorov-Smirnov Z	1.183	1.113
Asymp. Sig. (2-tailed)	.122	.168

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Diameter	2.576	2	12	.117
Tebal	.061	2	12	.941

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Diameter	Between Groups	.000	2	.000	.154	.859
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	14			
Tebal	Between Groups	.000	2	.000	.091	.914
	Within Groups	.022	12	.002		
	Total	.022	14			

b. Keseragaman bobot

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
bobot tablet	60	199.27	1.793	195	204

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		bobot tablet
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	199.27
	Std. Deviation	1.793
Most Extreme Differences	Absolute	.158
	Positive	.158
	Negative	-.140
Kolmogorov-Smirnov Z		1.224
Asymp. Sig. (2-tailed)		.100

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

bobot tablet			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.705	2	57	.498

ANOVA

bobot tablet					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.733	2	1.867	.572	.568
Within Groups	186.000	57	3.263		
Total	189.733	59			

T-Test

Group Statistics

	formula	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
bobot tablet	F1	20	199.60	2.113	.472
	F2	20	199.20	1.824	.408

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
bobot tablet	Equal variances assumed	.235	.631	.641	38	.525	.400	.624	-.863	1.663
	Equal variances not assumed			.641	37.207	.525	.400	.624	-.864	1.664

T-Test

Group Statistics

	formula	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
bobot tablet	F1	20	199.60	2.113	.472
	F3	20	199.00	1.414	.316

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper

bobot tablet	Equal variances assumed	1.438	.238	1.055	38	.298	.600	.568	-.551	1.751
	Equal variances not assumed			1.055	33.181	.299	.600	.568	-.556	1.756

T-Test

Group Statistics

	formula	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
bobot tablet	F2	20	199.20	1.824	.408
	F3	20	199.00	1.414	.316

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
bobot tablet	Equal variances assumed	.533	.470	.388	38	.701	.200	.516	-.845	1.245
	Equal variances not assumed			.388	35.781	.701	.200	.516	-.847	1.247

c. Kerapuhan tablet

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kerapuhan	9	.608	.2292	.3	1.1

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.608
	Std. Deviation	.2292
Most Extreme Differences	Absolute	.180
	Positive	.180
	Negative	-.097
Kolmogorov-Smirnov Z		.541
Asymp. Sig. (2-tailed)		.932
a. Test distribution is Normal.		
b. Calculated from data.		

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.731	2	6	.143

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.012	2	.006	.091	.914
Within Groups	.408	6	.068		
Total	.420	8			

d. Kekerasan tablet

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kekerasan	30	3.243	.3350	2.9	4.0

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kekerasan
N		30
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3.243
	Std. Deviation	.3350
Most Extreme Differences	Absolute	.232
	Positive	.232
	Negative	-.200
Kolmogorov-Smirnov Z		1.272
Asymp. Sig. (2-tailed)		.078

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.453	2	27	.641

ANOVA

Kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.001	2	.000	.003	.997
Within Groups	3.253	27	.120		
Total	3.254	29			

e. waktu pembasahan tablet

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
waktu pembasahan	9	28.4200	2.94741	25.46	32.57

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktu pembasahan
N		9
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	28.4200
	Std. Deviation	2.94741
Most Extreme Differences	Absolute	.267
	Positive	.267
	Negative	-.202
Kolmogorov-Smirnov Z		.800
Asymp. Sig. (2-tailed)		.544

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

waktu pembasahan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.934	2	6	.444

ANOVA

waktu pembasahan

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	67.673	2	33.837	111.284	.000
Within Groups	1.824	6	.304		
Total	69.498	8			

Post Hoc Test

Multiple Comparisons

Dependent Variable:waktu pembasahan

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	1.12333	.45023	.103	-.2581	2.5048
		F3	-5.17333*	.45023	.000	-6.5548	-3.7919
	F2	F1	-1.12333	.45023	.103	-2.5048	.2581
		F3	-6.29667*	.45023	.000	-7.6781	-4.9152
	F3	F1	5.17333*	.45023	.000	3.7919	6.5548
		F2	6.29667*	.45023	.000	4.9152	7.6781
Bonferroni	F1	F2	1.12333	.45023	.141	-.3568	2.6034
		F3	-5.17333*	.45023	.000	-6.6534	-3.6932
	F2	F1	-1.12333	.45023	.141	-2.6034	.3568
		F3	-6.29667*	.45023	.000	-7.7768	-4.8166
	F3	F1	5.17333*	.45023	.000	3.6932	6.6534
		F2	6.29667*	.45023	.000	4.8166	7.7768

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

waktu pembasahan

	formula	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Student-Newman-Keuls ^a	F2	3	25.9467		
	F1	3		27.0700	
	F3	3			32.2433
	Sig.		1.000	1.000	1.000
Tukey HSD ^a	F2	3	25.9467		
	F1	3	27.0700		
	F3	3		32.2433	
	Sig.		.103	1.000	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Waktu hancur tablet

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
waktu disintegrasi	9	43.3600	8.89245	33.27	55.16

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktu disintegrasi
N		9
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	43.3600
	Std. Deviation	8.89245
Most Extreme Differences	Absolute	.220
	Positive	.220
	Negative	-.202
Kolmogorov-Smirnov Z		.661
Asymp. Sig. (2-tailed)		.775

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

waktu disintegrasi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.992	2	6	.425

ANOVA

waktu disintegrasi

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	629.326	2	314.663	575.580	.000
Within Groups	3.280	6	.547		
Total	632.606	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable:waktu disintegrasi

	(I) formula si	(J) formula si	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1	2	-8.02667 [*]	.60370	.000	-9.8790	-6.1743
		3	-20.33333 [*]	.60370	.000	-22.1857	-18.4810
	2	1	8.02667 [*]	.60370	.000	6.1743	9.8790
		3	-12.30667 [*]	.60370	.000	-14.1590	-10.4543
	3	1	20.33333 [*]	.60370	.000	18.4810	22.1857
		2	12.30667 [*]	.60370	.000	10.4543	14.1590
Bonferroni	1	2	-8.02667 [*]	.60370	.000	-10.0113	-6.0420
		3	-20.33333 [*]	.60370	.000	-22.3180	-18.3487
	2	1	8.02667 [*]	.60370	.000	6.0420	10.0113
		3	-12.30667 [*]	.60370	.000	-14.2913	-10.3220
	3	1	20.33333 [*]	.60370	.000	18.3487	22.3180
		2	12.30667 [*]	.60370	.000	10.3220	14.2913

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

waktu disintegrasi

	Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Student-Newman-Keuls ^a	1	3	33.9067		
	2	3		41.9333	
	3	3			54.2400
	Sig.		1.000	1.000	1.000
Tukey HSD ^a	1	3	33.9067		
	2	3		41.9333	
	3	3			54.2400
	Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

g. Waktu hancur in vivo

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
wthinvivo	60	48.9787	2.13835	44.51	54.55

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		wthinvivo
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	48.9787
	Std. Deviation	2.13835
Most Extreme Differences	Absolute	.072
	Positive	.072
	Negative	-.055
Kolmogorov-Smirnov Z		.557
Asymp. Sig. (2-tailed)		.915

a. Test distribution is Normal.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		wthinvivo
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	48.9787
	Std. Deviation	2.13835
Most Extreme Differences	Absolute	.072
	Positive	.072
	Negative	-.055
Kolmogorov-Smirnov Z		.557
Asymp. Sig. (2-tailed)		.915

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Waktu hancur in vivo

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.313	2	57	.277

ANOVA

Waktu hancur in vivo					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	186.945	2	93.472	64.320	.000
Within Groups	82.835	57	1.453		
Total	269.779	59			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: withinvivo

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	f1	f2	-1.99450*	.38121	.000	-2.9119	-1.0771
		f3	-4.31950*	.38121	.000	-5.2369	-3.4021
	f2	f1	1.99450*	.38121	.000	1.0771	2.9119
		f3	-2.32500*	.38121	.000	-3.2424	-1.4076
	f3	f1	4.31950*	.38121	.000	3.4021	5.2369
		f2	2.32500*	.38121	.000	1.4076	3.2424
Bonferroni	f1	f2	-1.99450*	.38121	.000	-2.9348	-1.0542
		f3	-4.31950*	.38121	.000	-5.2598	-3.3792
	f2	f1	1.99450*	.38121	.000	1.0542	2.9348
		f3	-2.32500*	.38121	.000	-3.2653	-1.3847
	f3	f1	4.31950*	.38121	.000	3.3792	5.2598
		f2	2.32500*	.38121	.000	1.3847	3.2653

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

Waktu hancur in vivo

formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Student-Newman-Keuls ^a	f1	46.8740		
	f2		48.8685	
	f3			51.1935
	Sig.	1.000	1.000	1.000
Tukey HSD ^a	f1	46.8740		
	f2		48.8685	
	f3			51.1935
	Sig.	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20,000.

h. Uji keseragaman kandungan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
keseragamankandungan	30	93.2927	2.11439	90.20	98.10

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		keseragamankandungan
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	93.2927
	Std. Deviation	2.11439
Most Extreme Differences	Absolute	.123
	Positive	.123
	Negative	-.075
Kolmogorov-Smirnov Z		.671
Asymp. Sig. (2-tailed)		.759

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman kandungan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.934	2	27	.405

ANOVA

Keseragaman kandungan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.974	2	2.987	.652	.529
Within Groups	123.675	27	4.581		
Total	129.649	29			

Lampiran 5. Surat keterangan bantuan bahan




Certificate No. ID030102

PT INDOFARMA Tbk.

Pilihan Rasional untuk Sehat

Commercial Office :
 Jln. Tambak No. 2, Manggarai, Jakarta 13150
 Tel. : (021) 85908350
 Fax. : (021) 8574503

Head Office and Factory :
 Jl. Indofarma No. 1 Cikarang Barat, 17530
 Jawa Barat, PO Box : 4111/Jk 10041 Indonesia
 Phone : (021) 88323971, 88323975
 Fax. : (021) 88323972 / 73
 E-mail : general@indofarma.co.id
 http : www.indofarma.co.id

TANDA TERIMA

Telah diserahkan bahan baku beserta COA untuk :

No.	Nama Bahan	Jumlah
1.	BA Famotidine	30 gram

Dipergunakan untuk bahan penelitian program farmasi atas nama :

- Sdri. Rini Anggraini

Alamat :
 Universitas Setia Budi Fakultas Farmasi
 Jln. Let. Jend Sutoyo – Solo 57127

Yang menyerahkan
Tanggal :



Suyatno
Manager PPIC

Yang menerima
Tanggal :

Mahasiswa

Lampiran 6. Sertifikat analisis famotidin

 **ipca**
A dose of life

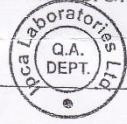
Ipca Laboratories Limited
QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : FAMOTIDINE USP	Control No. : FTE-R4/QA/021/16
Batch No. : FTE- R4-0210716	Date of analysis : 11/07/2016
Mfg Date : JULY'2016	Analysed as per : USP
Exp Date : JUNE'2020	Specification No. : TS/BPC/FTE/PS/USP
Batch size : 195.8 Kg.	Date of Report : 29/07/2016
Qty. dispatched : 150.0 kg	

Sr. No.	Test	Observation	Specification
01.	Description	White crystalline powder	White to pale yellowish-white crystalline powder, sensitive to light.
02.	Solubility	Complies	Freely soluble in Dimethylformamide and in glacial acetic acid; slightly soluble in methanol; very slightly soluble in water; practically insoluble in acetone, in alcohol, in chloroform, in ether and in ethyl acetate.
03.	Identification (A) IR Spectrum	(A) Complies	(A) Infrared spectrum of sample and standard are concordant.
04.	Loss on drying (at 80°C for 5 hours.)	0.26% w/w	Not more than 0.5% w/w
05.	Residue on ignition	0.059% w/w	Not more than 0.1% w/w
06.	Heavy metals	< 10 PPM	Not more than 10 PPM
07.	Organic Impurities (By HPLC)	0.01% 0.03% 0.03% BDL 0.08% 0.10% BDL 0.04% 0.35%	Related Compound D : NMT 0.30 % Related Compound C : NMT 0.30 % Famotidine cyanoamidineG: NMT 0.20 % Related Compound F : NMT 0.10 % Famotidine amidine A : NMT 0.20 % Related Compound B : NMT 0.30 % Related Compound E : NMT 0.30 % Any other impurity : NMT 0.10 % Total impurities : NMT 1.0 %
08.	Assay (By Titrimetry)	100.20%	98.5% -101.0% of $C_{14}H_{13}N_7O_2S_2$ (on dried basis)
09.	Residual Solvents	871 ppm	Methanol : Not more than 3000 ppm

Remarks : Conforms to USP Specifications No. TS/BPC/FTE/PS/USP

Analyst 



Approved by
J. M. Patel
Manager QC

Lampiran 7. Surat keterangan bantuan bahan SSG

PT. Kimia Farma (Persero)

Plant Bandung

Jl Pajajaran No. 29 - 31 Bandung 40171

Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079


kimia farma

INSPECTION REPORT

Bahan Pembantu

Inspection Lot:	: 10000002594	Start Inspection Date	: 18.11.2016
Material Document	: 5000037334/0001/2016	End Inspection Date	: 21.11.2016
Material Number	: 32000130	Inspected By	: SINGGIH
Material Description	: SODIUM STARCH GLYCOLATE	Production Date	: 13.05.2016
Batch Number	: 0000003842	Expiration Date	: 12.05.2020
Vendor Batch	: ASG/05/140516	Next Inspection Date	: 22.11.2018
Lot Size	: 900,000 G	Purchase Order	: 6000000442
	36 ZAK	Manufacturer	: CHEMCO B.V.B.A
Sample Size	: 33 G	Sampling Date	: 17.11.2016
	8 ZAK	Sampling By	: Taslim
Vendor	: Prambanan Kencana, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk		Serbuk	USP 32
Warna	Putih		Putih	USP 32
Bau	Tidak berbau		Tidak berbau	USP 32
Sifat Bahan	Bebas mengalir		Bebas mengalir	USP 32
Kadar NaCl (%)	6.72	%	0.00 - 7.00	USP 32
Logam Berat	<20	ppm	0 - 20	USP 32
pH	6.44		5.50 - 7.50	USP 32
Kelarutan dalam air	Terdispersi dalam air dingin		Terdispersi dalam air dingin	USP 32
Identifikasi - Reaksi warna	Larutan akan berwarna biru		Larutan akan berwarna biru	USP 32
Rasa	Tidak berasa		Tidak berasa	USP 32
Salmonella sp	Negatif		Negatif	USP 32
Eschericia coli	Negatif		Negatif	USP 32
Kadar Natrium	3.16	%	2.80 - 4.20	USP 32

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		22 - 11 - 2016	
Approve	<u>Nurul Fathonah, S.Farm., Apt</u> Asman Pengawasan Mutu		22 - 11 - 2016	

Lampiran 8. Sertifikat analisis SSG/ Primogel®

CHEMCO b.v.b.a.

FAX : (03) 366 03 63 - PHONE : (03) 366 03 90

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of Materials	SODIUM STARCH GLYCOLATE USP		
Batch No.	ASG/05/140516	ATR No.	ASG/016/16-17
Batch Size	3000 KG	Date of Mfg.	13/05/2016
Date of Received	15/05/2016	Date of Exp.	12/05/2020
Qty. of Sample	2 X 25g		

Sr.No	Test	Results	Specification USP-NF
01	Description	White, tasteless, odorless, relatively free-flowing powder.	White, tasteless, odorless, relatively free-flowing powder.
02	Solubility	Complies	A 2 % (w/v) dispersion in cold water settles, on standing, in the form of a highly hydrated layer.
03	Identification		
	Test - A *	Complies	To comply the test
	Test - B	Complies	To comply the test
	Test - C	Complies	To comply the test
	Test - D	Complies	To comply the test
04	Microbial Limit Test	Complies	E.Coli. and Salmonellae should be absent
05	pH	6.48	5.5 - 7.5
06	Loss On Drying	5.70 %	NMT 10.0% w/w
07	Heavy Metals	Complies	NMT 0.002%
08	Iron	Complies	NMT 0.002%
09	Sodium Chloride	5.70 %	NMT 7.0% w/w
10	Sodium Glycolate	Complies	NMT 2.0% w/w
11	Assay	3.25 %	2.8% - 4.2%
Additional Test (In House)			
12	Residual Solvents	Complies	To comply the test as per USP

Note: The Material is Analyze As per USP Test Method & Complies As per USP Specification.
*NMT: Not more than.

Date: 23/05/2016

whtd Banno un

Ackemco b.v.b.a.
Belgium

THE OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL OF THE STATE OF NEW YORK HAS REVIEWED THIS CERTIFICATE OF ANALYSIS AND HAS DETERMINED THAT IT IS IN SUBSTANTIAL COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE NYS DRUGS AND COSMETICS ACT. LEGAL DISPUTES TO BE SETTLED BY THE APPROPRIATE COMMERCIAL COURT.

Lampiran 9. Tablet ODT famotidin

Formula I



Formula II



Formula III

