

## I. PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu farmasi dalam bidang teknologi sediaan farmasi semakin pesat. Penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan formula dan bentuk sediaan baru untuk dapat mengatasi keterbatasan absorpsi dan bioavailabilitas di dalam tubuh.

Diltiazem merupakan golongan benzoatiazepin penghambat kanal kalsium dan termasuk antiaritmia kelas IV. Diltiazem HCl diberikan secara oral untuk pengobatan angina pektoris dan hipertensi. Pemerian serbuk hablur atau hablur kecil putih; tidak berbau; melebur pada suhu 210°C disertai peruraian. Kelarutannya mudah larut dalam kloroform, dalam metanol, dan dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter (Depkes RI, 1995).

Tablet diltiazem HCl diabsorpsi baik di dalam lambung dan mengalami *first pass metabolism* di hati. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yakni 3-4 jam dan perlu dikonsumsi 3-4x sehari untuk tetap mempertahankan tekanan darah normal dan mencegah serangan angina pektoris. Bioavailabilitas diltiazem HCl pada pemberian oral sekitar 40% dengan konsentrasi plasma yang bervariasi antar individu (Sweetman, 2009). Ini karena diltiazem merupakan substrat enzim *CYP 3A4* dan *P- glikoprotein (P- gp)* yang keduanya terdapat pada usus halus. Selain itu absorpsi diltiazem lebih efektif pada bagian atas saluran cerna (Rauge *et al.*, 1996).

Salah satu alternatif mengatasi keterbatasan absorpsi diltiazem tersebut adalah dengan sistem penghantaran obat tertahan di lambung sehingga diltiazem dapat diabsorpsi tanpa terpengaruh dengan keadaan enzim *CYP 3A4* dan *P- glikoprotein (P- gp)* pada usus halus (Rauge *et al.*, 1996).

Suatu sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat selama terus-menerus dalam waktu yang lama (Shargel *and* Yu, 2005). Bentuk sediaan ini bertujuan untuk mencegah absorpsi obat yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma sangat tinggi (Remington, 2006).

Sistem penghantaran obat tertahan di lambung merupakan sebuah sistem yang dirancang agar sediaan dapat tertahan di lambung dalam waktu yang lama dan melepaskan zat aktifnya (Deghan *and* Khan, 2009). Agar dapat tertahan di lambung, suatu sediaan harus dapat menahan gerakan peristaltik, kontraksi konstan, mekanisme penghalusan dan pengocokan dalam lambung. Sediaan tersebut juga harus dapat melawan waktu pengosongan lambung sebelum melepas obat (Arora *et al.*, 2005). Jenis penghantaran obat tertahan di lambung antara lain sistem mengapung (*floating*), sistem mengembang (*swelling*), sistem pengendapan (*sedimentation*), dan sistem mukoadhesif (Rathod *et al.*, 2010).

Mekanisme sistem penghantaran obat mengapung terjadi karena *bulk density* sediaan lebih rendah dibandingkan dengan densitas cairan lambung (Arora *et al.*, 2005). Sistem ini menyebabkan sediaan dapat mengapung di dalam lambung pada waktu tertentu, tanpa mempengaruhi waktu pengosongan lambung. Bentuk sediaan ini disebut juga dengan *hydrodynamically balanced system (HBS)* (Khan *et al.*, 2010). Obat dilepaskan secara terus menerus dari matriks hidofilik yang mengembang. Bentuk ini diharapkan mengapung selama 3-4 jam dalam cairan lambung tanpa dipengaruhi pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari densitas cairan lambung (Moes, 2003). Ketika obat ini mengapung obat dilepaskan secara perlahan (Choi *et al.*, 2009). Sistem sediaan mengapung

diperlukan terutama untuk obat-obat yang diabsorbsi di lambung, tidak stabil pada usus, dan memiliki kelarutan yang tinggi pada pH tertentu (Khan *et al.*, 2010).

Untuk meningkatkan ketersediaan hayati diltiazem HCl yang mempunyai waktu paruh yang pendek sehingga waktu bertahannya di lambung sebentar dan diperlukan frekuensi pemberian yang sering yakni 3-4 kali sehari. Dengan alasan ini, maka dibuat formulasi tablet lepas lambat diltiazem HCl dengan menggunakan sistem mengapung.

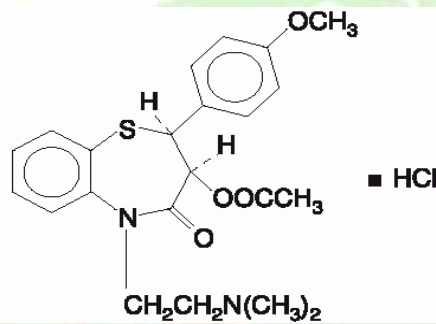
Formulasi tentang tablet diltiazem HCl telah dilakukan sebelumnya dengan menggunakan sistem mukoadhesif yang hasilnya dapat menahan pelepasan obat di dalam lambung (Faizatun *et al.*, 2007). Penggunaan sistem mengapung karena diltiazem HCl diabsorbsi baik di dalam lambung, memiliki kelarutan yang baik dalam pH lambung, dan memperkecil luas area yang dibasahi oleh cairan lambung. Metode pengapungan merupakan salah satu metode yang efektif dalam mengatasi masalah bioavailabilitas.

Pada penelitian ini digunakan HPMC K4M dan HPMC HP 55 sebagai hidrokoloid yang berfungsi sebagai matrik hidrofilik agar sediaan menjadi mengapung karena saat polimer berhidrasi oleh medium maka intensitasnya menurun akibat matriknya mengembang dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan luar. Pada pembuatan formula yang divariasikan adalah jumlah konsentrasi hidrokoloidnya yakni dengan memakai konsentrasi minimum dan konsentrasi maksimum yang bertujuan untuk melihat perbedaan konsentrasi dan jenis hidrokoloid yang digunakan pada penggunaan formulasi sediaan tablet lepas lambat dengan sistem mengapung.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Diltiazem Hidroklorida

Diltiazem hidroklorida memiliki bobot molekul 450,98 dan rumus molekul  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , serta memiliki nama kimia sebagai berikut (+)-5-2{2(dimetilamino)etil}-cis-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(p-metoksifenil)1,5 benzotiazepin -4(5H) -onasetat (ester) monohidroksida. Diltiazem HCl berupa serbuk hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu  $210^{\circ}C$  disertai peruraian, mudah larut dalam kloroform, methanol, air dan asam; agak sukar larut dalam etanol mutlak dan tidak larut dalam eter (Depkes RI, 1995).



Gambar 1. Struktur diltiazem hidroklorida (Sweetman, 2009)

Tablet diltiazem mengandung diltiazem hidroklorida  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Penyimpanan diltiazem HCl dalam wadah yang tertutup rapat dan tidak tembus cahaya (Sweetman, 2009).

Pada pemberian oral, diltiazem diabsorpsi kira-kira 80-90 % dan berikatan dengan protein plasma. Efek mulai tampak kurang dari 30 menit setelah pemberian dan konsentrasi puncak dalam plasma tercapai setelah 2 jam dengan dengan waktu paruh 4 jam. Bioavailabilitas diltiazem HCl pada pemberian oral

sekitar 40% dengan konsentrasi plasma yang berbeda antar individu. Senyawa ini dikeluarkan dalam bentuk metabolit melalui urin (35 %) dan feses (60 %) (sweetman, 2009).

## 2.2. Sediaan Lepas Lambat

Beberapa bentuk sediaan dirancang untuk melepaskan obat secara cepat ke dalam tubuh agar diserap seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat (Ansel, 2011). Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang berorientasi pada sistem penyampaian obat (*Drug Delivery System*), Untuk memperoleh aksi obat yang diperlama (*Prolonged Action*) atau diperlambat/ditahan (*Sustained Realease*).

Tujuan dari sediaan lepas lambat (Remington, 2006) :

1. Mengurangi frekuensi pemberian dosis dalam satu hari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien
2. Pada pemberian obat secara parental, dapat mengurangi frekuensi injeksi yang sering kali menyakitkan dan menyebabkan infeksi.
3. Mempertahankan kadar terapi obat untuk jangka waktu yang lebih lama.
4. Mencegah fluktuasi obat dalam darah.
5. Mengurangi efek samping yang tidak diinginkan akibat konsentrasi obat yang terlalu tinggi di dalam darah.
6. Pada sediaan oral, dapat mengurangi iritasi mukosa pencernaan yang terjadi karena konsentrasi obat yang tinggi di dalam saluran pencernaan.

7. Mencapai aksi farmakologi yang konstan bahkan untuk obat-obat dengan waktu paruh biologis yang pendek.
8. Mengurangi resiko terjadinya resistensi bakteri terhadap suatu obat
9. antibakteri.

Menurut *USP XXXII* tahun 2009 sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release dosage form*) dibedakan atas pelepasan yang diperpanjang (*extended release*) dan lepas tunda (*delayed release*). Sediaan dengan pelepasan yang diperpanjang adalah bentuk sediaan yang memungkinkan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi paling sedikit dua kali dibandingkan terhadap pemberian bentuk sediaan konvensional. Sediaan lepas tunda adalah sediaan yang melepaskan zat aktifnya pada waktu yang tertunda. Sediaan lepas tunda ditujukan untuk mendapatkan efek lokal di usus atau untuk melindungi lambung dari efek yang tidak diinginkan.

Sediaan pelepasan diperpanjang terdiri dari dua jenis, yaitu *sustained release* (*sustained action = prolong action*) atau sediaan lepas lambat dan *controlled release* (*time release*) atau pelepasan terkendali. Pelepasan terkendali adalah sediaan yang dapat memberikan kendali terhadap pelepasan zat aktif dalam tubuh. Sistem ini berusaha mengendalikan konsentrasi zat aktif dalam jaringan atau sel target (Robinson, 1976).

Sediaan lepas lambat adalah bentuk sediaan yang diformulasi sedemikian rupa agar pelepasan zat aktifnya lambat sehingga kemunculan dalam sirkulasi sistemik diperlambat sehingga profil plasmanya mempunyai waktu yang lama (Robinson, 1976). Pada prinsipnya pengembangan sediaan lepas lambat umumnya

digunakan untuk pengobatan yang bersifat kontinuitas (berkelanjutan) dan merupakan suatu pengobatan yang efektif. Sediaan lepas lambat biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit yang pemberiannya dapat beberapa kali dalam sehari (Ansel, 2011).

### **3. Sistem Penghantaran Obat Tertahan di Lambung**

Sistem penghantaran obat tertahan di lambung atau *gastro retentive drug delivery system (GRDDS)* merupakan sebuah sistem yang dirancang agar sediaan dapat tertahan di lambung dalam waktu yang lama dan melepaskan zat aktifnya (Deghan and Khan, 2009). Agar dapat tertahan di lambung, suatu sediaan harus dapat menahan gerakan peristaltik, kontraksi konstan, mekanisme penghalusan dan pengocokan dalam lambung. Sediaan tersebut juga harus dapat melawan waktu pengosongan lambung sebelum melepas obat (Arora *et al.*, 2005).

Manfaat yang diperoleh dari GRDDS antara lain (Garg dan Gupta, 2008) :

1. Waktu tinggal obat di dalam saluran cerna menjadi lebih lama sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efek terapeutik obat.
2. Mempertahankan konsentrasi terapeutik obat agar tetap konstan dalam waktu yang lebih lama sehingga mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah dan efek sampingnya.
3. Menurunkan dosis obat.

Bentuk sediaan yang tertahan di lambung merupakan salah satu bentuk sediaan yang mengaplikasikan prinsip penghantaran obat dengan pelepasan yang terkendali dimana satu atau lebih bahan obat dilepaskan secara kontiniu menurut pola tertentu pada organ sasaran yang spesifik, yaitu lambung.



Beberapa sistem yang telah dikembangkan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung antara lain (Arora *et al.*, 2005) :

1. Sistem penghantaran mukoadhesif (*Mucoadhesive Drug Delivery System*)
2. Sistem penghantaran dengan ukuran yang diperbesar (*Swelling and Expanding Drug Delivery System*).
3. Sistem penghantaran dengan densitas yang dikendalikan, terdiri atas sediaan yang dapat mengendap (*Sedimentation Drug Delivery System*).
4. Sistem penghantaran dengan mengapung (*Floating Drug Delivery System*) di dalam cairan lambung.

#### **4. Sistem Mengapung (*Floating System*)**

Sistem ini pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan suatu sistem dengan densitas yang kecil, memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di dalam lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan. Hasil yang diperoleh adalah peningkatan GRT dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah. FDDS memiliki densitas bulk yang lebih rendah daripada cairan lambung. FDDS tetap mengapung di dalam lambung tanpa mempengaruhi motilitas dan keadaan dari lambung. Sehingga obat dapat dilepaskan pada kecepatan yang diinginkan dari suatu sistem.



Persyaratan utama agar sediaan dapat mengapung adalah bobot jenis sediaan harus lebih kecil dari bobot jenis kandungan lambung (Hanum, 2011).

Formulasi bentuk sediaan ini harus memenuhi kriteria sebagai berikut (Hanum, 2011) :

1. Harus memiliki struktur yang cukup untuk membentuk sebuah penghalang gel kohesif.
2. Harus menjaga berat jenis keseluruhan lebih rendah dari isi lambung (1,004-1,010).
3. Harus larut perlahan sehingga sesuai sebagai reservoir obat.

Ada beberapa cara membuat sediaan dengan sistem mengapung yaitu :

1. *Hydrodynamically Balance System (HBS)*

Sistem ini dirancang untuk memperpanjang waktu tinggal sediaan dalam saluran cerna, memaksimalkan pencapaian lokasi penyerapan obat dalam keadaan terlarut dan meningkatkan penyerapan. Sediaan dibuat dengan mengincorporasikan satu atau lebih hidrokoloid pembentuk gel dalam kadar tinggi (20-75 % b/b) seperti etil selulosa, hidroksi propil metil selulosa dan hidroksi propil selulosa ke dalam formulasi dan mengempa granul atau memasukkan ke dalam kapsul. Sediaan harus memiliki struktur yang cukup untuk membentuk barrier gel yang kohesif, mampu menjaga bobot jenis lebih rendah dari bobot jenis kandungan lambung (1,004 – 1,010 g/ml) dan harus dapat terlarut secara perlahan agar berfungsi sebagai reservoir obat. Mekanisme pelepasan obat dari sistem penghantaran kesetimbangan

hidrodinamik dalam saluran cerna mengikuti proses pelepasan yang dikendalikan oleh difusi matriks.

## 2. Penggunaan bahan berpori

Bahan berpori yang digunakan adalah granul kalsium silikat berpori. Sistem dapat mengapung karena ada udara yang terdapat di dalam pori-pori granul kalsium silikat kemudian granul disalut dengan polimer tertentu. Sebagian zat aktif diserapkan ke dalam granul sebelum dilakukan penyalutan dan sebagian lagi ditambahkan ke dalam penyalut. Kecepatan pelepasan dapat diatur dengan mengatur komposisi dan kadar bahan penyalut. Contoh polimer yang dapat digunakan sebagai penyalut adalah campuran hidroksi propil selulosa (HPC) dan etil selulosa.

## 3. Sistem dengan lapisan *effervescent*

Pada sistem *effervescent* digunakan dua jenis pembawa yaitu bahan pembentuk gel yaitu polimer yang dapat mengembang atau golongan polisakarida dan bahan pembentuk gas yaitu asam sitrat, sodium bikarbonat, dan asam tatarat. Ketika obat kontak dengan asam lambung, asam lambung akan menembus polimer dan masuk ke dalam obat dan terjadi reaksi yang menghasilkan gas  $\text{CO}_2$ . Gas  $\text{CO}_2$  ini tidak dapat keluar karena tertahan lapisan gel polimer hidrokolid sehingga mengakibatkan sediaan dapat mengapung dan tertahan di lambung. Lapisan gel polimer memiliki peran yang penting dalam mempertahankan keterapungan untuk melepaskan obat secara terkendali. Jumlah dan jenis bahan pembentuk gas memiliki efek yang besar

terhadap ukuran partikel, kemampuan mengapung, morfologi, struktur pori, kecepatan pelepasan, dan kekuatan sediaan tersebut.

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system (HBS)*, karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriknya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastrik. Hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003)

## 5. Disolusi

Disolusi merupakan proses melarutnya zat padat dalam medium pelarut yang akan dipengaruhi oleh zat padat tersebut dan medium pelarutnya. Disolusi dilakukan untuk meramalkan ketersediaan biologis obat di dalam tubuh. Prinsip disolusi adalah menentukan jumlah bahan obat yang terlarut dalam selang waktu tertentu (Abdou, 1989; Banakar, 1992).

Bila suatu sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan yaitu kelarutan bahan berkhasiat dari sediaan padat dan kecepatan disolusi. Obat yang larut dalam air akan melarut dengan cepat, kemudian akan berdifusi secara pasif ataupun dengan transpor aktif yang merupakan penentu kecepatan absorpsi obat melalui

saluran cerna. Obat yang kelarutannya kecil, kecepatan disolusi merupakan penentu absorpsi obat melalui saluran cerna (Abdou, 1989).

Dalam menentukan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses yaitu karakteristik fisika sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi medium disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses desintegrasi, deagregasi sediaan, dan lain-lain (Sinko, 2011).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi (Abdou, 1989)

a. Kecepatan pengadukan

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi tebal lapisan difusi, jika pengadukan cepat maka lapisan difusi kecil sehingga kecepatan disolusi bertambah.

b. Viskositas medium

Viskositas medium yang besar akan memberikan koefisien difusi yang kecil sehingga laju disolusi menurun.

c. pH medium

Laju disolusi senyawa yang bersifat asam lemah akan meningkat dengan naiknya pH medium dan laju disolusi basa lemah turun dengan meningkatnya pH. Untuk zat yang kelarutannya tidak tergantung pH, perubahan pH medium tidak mempengaruhi laju disolusi. Pemilihan kondisi pH pada percobaan *in-vitro* sangat penting karena kondisi pH akan berbeda pada lokasi obat di sepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi.

d. Suhu medium

Kelarutan obat sangat tergantung pada suhu medium sehingga pengontrolan suhu proses disolusi sangat penting. Biasanya suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dipertahankan selama proses disolusi sediaan padat dan supositoria. Jika suhu naik maka viskositas akan menurun sehingga koefisien difusi akan naik dan laju disolusi akan semakin meningkat.

e. Tegangan permukaan antara bahan obat dengan medium disolusi

Penambahan surfaktan pada senyawa hidrofob akan menaikkan kecepatan disolusi. Hal ini disebabkan karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan antara senyawa tersebut dengan medium sehingga disolusi meningkat dan akibatnya laju disolusi menjadi lebih besar.

f. Metode yang digunakan

Metode laju disolusi yang berbeda akan menghasilkan laju disolusi yang berbeda pula. Metode yang sering digunakan adalah metode keranjang (*basket*) dan metode dayung (*paddle*).

Alat uji disolusi yang banyak dipakai dewasa ini adalah yang tertera dalam Farmakope Amerika Serikat (*USP*) edisi XXXII tahun 2009. Ada dua jenis metoda uji disolusi, yaitu:

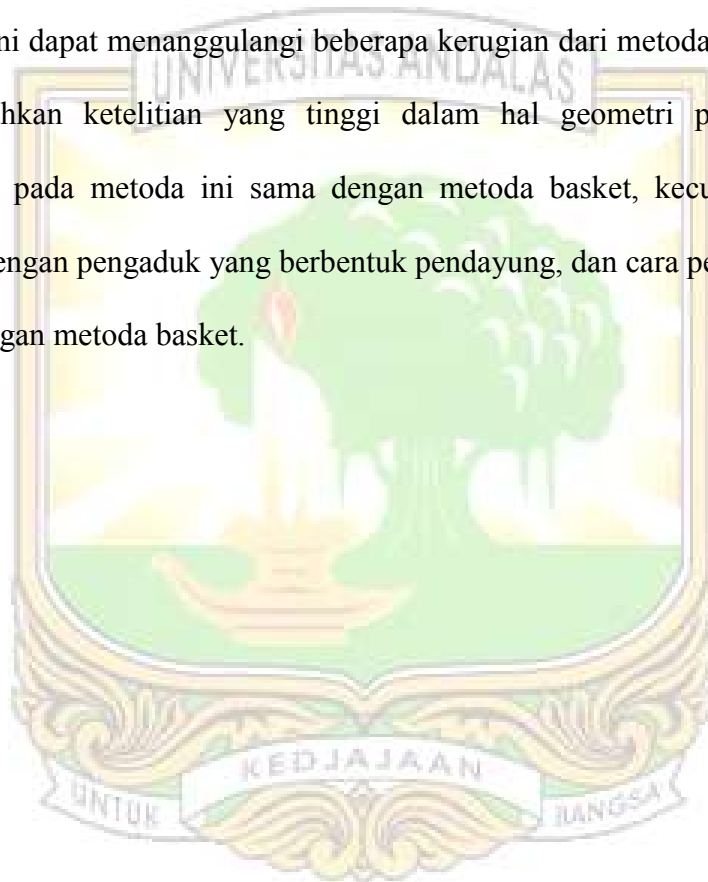
1. Metoda Basket (Metoda 1)

Metoda Basket pertama kali diperkenalkan oleh Pernarowski, kemudian dimodifikasi menjadi metoda resmi dalam *USP XVIII* dan *NF XIII*. Kerugiannya ada beberapa hal seperti kecenderungan zat-zat menyumbat kasa basket, kecepatan aliran berkurang bila partikel mengapung dalam pelarut sehingga akan mengganggu hasil uji disolusi. Peralatan berupa wadah kaca

atau bahan lain yang inert dan transparan, bagian bawah bundar, tinggi 160-175 mm, diameter 98-100 mm, bervolume 1000 ml dilengkapi tutup, dicelupkan ke dalam penangas air, keranjang logam berbentuk selinder, motor penggerak yang memutar keranjang dengan kecepatan yang dapat diatur. Tablet atau kapsul yang di uji dimasukkan ke dalam keranjang.

## 2. Metoda Dayung (metoda II)

Metoda ini dapat menanggulangi beberapa kerugian dari metoda basket, tetapi membutuhkan ketelitian yang tinggi dalam hal geometri pendayungnya. Peralatan pada metoda ini sama dengan metoda basket, kecuali keranjang diganti dengan pengaduk yang berbentuk pendayung, dan cara pelaksanaannya sama dengan metoda basket.



### III. PELAKSANAAN PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama lima belas bulan dari bulan Desember 2013 sampai dengan bulan Maret 2015 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat, Laboratorium Analisa Fisikokimia Fakultas Farmasi Universitas Andalas, dan PT. Nusantara Beta Farma, Padang.

#### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

##### 3.2.1 Alat

Timbangan digital, mesin cetak tablet, spektrofotometri UV-Vis (UV-1061 Shimadzu), alat uji disolusi (*Pharma Test PT-DT7*), lemari pengering, pengukur kekerasan tablet (Monsanto-Stokes), *Infrared Moisture Balance*, tap volumeter (*Bulk Density Tester*), pH meter, corong *Hirsch*, pengukuran kerapuhan tablet (*Roche Friabilator*), jangka sorong, kertas grafik, oven, pipet ukur, lumpang dan stamper, *stopwatch*, alat-alat gelas standar laboratorium lainnya.

##### 3.2.1 Bahan

Diltiazem HCl (Kimia Farma), HPMC HP 55 (Sanbe Farma), HPMC K4M, Ac-di-sol (Kimia Farma), Avicel PH 102 (Kimia Farma), Aquades, HCl 0,1 N, Mg stearat, dan Talkum.

#### 3.3. Prosedur Penelitian

##### 3.3.1. Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dengan cara yang sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III, IV dan *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6<sup>th</sup> edition* meliputi pemeriksaan organoleptis (bentuk, warna, bau) kelarutan dan identifikasi (panjang gelombang serapan maksimum diltiazem HCl di dalam aquades).



### 3.3.2. Formula Tablet

Tabel 1. Formula tablet lepas lambat diltiazem HCl

Komposisi	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Diltiazem HCl (mg)	60	60	60	60
HPMC K4M (%)	20	70	-	-
HPMC HP 55 (%)	-	-	20	70
Avicel PH 102 (mg)	275	25	275	25
Ac-di-sol (%)	10	10	10	10
Talk (%)	2	2	2	2
Mg Stearat (%)	1	1	1	1
Bobot tablet (mg)	500	500	500	500
Jumlah tablet	100	100	100	100

### 3.3.3. Pembuatan Tablet

Tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dengan cara memvariasikan HPMC K4M dan Ac-di-sol atau HPMC HP 55 dan Ac-di-sol. Konsentrasi HPMC K4M atau HPMC HP 55 yang digunakan adalah 20% dan 70% serta Ac-di-sol sebesar 10%. Avicel ditambahkan ke dalam tablet berfungsi sebagai penggenap bobot dengan jumlah 25 mg – 275 mg. Sementara talk dan Mg Stearat ditambahkan sebagai fase luar dengan jumlah berturut-turut sebesar 2% dan 1%.

Diltiazem HCl, HPMC K4M atau HPMC HP55, Ac-di-sol, dan Avicel PH 102 dicampur menggunakan pencampur turbula selama 15 menit kemudian digranulasi menggunakan aquades hingga terbentuk masa granul yang baik. Massa lembab di ayak menggunakan ayakan 12 mesh, lalu dikeringkan dalam oven 60°C. Granul yang telah kering dilewatkan melalui ayakan 14 mesh kemudian kedalamnya ditambahkan talk dan dicampur dalam pencampur turbula selama 5 menit. Mg Stearat ditambahkan terakhir dan dicampurkan selama 2

menit di turbula pencampur. Massa cetak yang diperoleh kemudian dikempa menjadi tablet.

### 3.3.4. Evaluasi Granul

#### 1. Pengujian Kadar Air Granul (Ben, 2008)

Persyaratan kadar air granul yang baik adalah 3-5 %. Granul ditimbang sebanyak 5 gram pada piring timbangan *Digital Infrared Moisture Balance*. Setelah ditutup, suhu akan naik sampai 105°C. Kandungan air granul dapat dilihat secara langsung pada alat dan juga berat granul kering dapat ditimbang langsung di alat tersebut. Lakukan ulangan sebanyak tiga kali. Jika berat kering ditimbang sudah tidak berubah, maka dapat dihitung kandungan air dengan persamaan :

$$\text{Kadar air} = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100\%$$

Keterangan : W1 = berat serbuk awal (mg)

W2 = berat serbuk kering (mg)

#### 2. Kecepatan Aliran (Ben, 2008)

Suatu granul dikatakan baik apabila memiliki kecepatan alir > 10 g/s. Ditimbang sejumlah massa cetak, lalu dimasukkan ke dalam corong yang bagian bawahnya ditutup terlebih dahulu. Ratakan massa cetakan, kemudian lepaskan tutup corong. Dicatat waktu yang dibutuhkan untuk melewati massa cetak sampai habis di dalam corong. Kecepatan alir dihitung dengan persamaan :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{berat serbuk (g)}}{\text{waktu (detik)}}$$

### 3. Sudut longsor (Ben, 2008)

sudut longsor  $25^{\circ} - 30^{\circ}$  untuk kriteria sifat alir sangat baik serta  $31^{\circ} - 35^{\circ}$  untuk kriteria sifat alir yang baik. Diukur tinggi dan diameter tumpukan yang terbentuk pada percobaan kecepatan alir. Sudut istirahat dapat dihitung dengan persamaan :

$$\text{Tg } \alpha = \frac{\text{tinggi puncak tumpukan(mm)}}{\text{jari-jari tumpukan(mm)}}$$

### 4. Bobot Jenis Granul (Ben, 2008)

- Bobot Jenis Nyata

Timbang sejumlah massa cetak (W) dan masukan ke dalam gelas ukur 100 mL, dicatat volume granul (V). Bobot jenis nyata dihitung dengan persamaan ;

$$\text{BJ nyata} = \frac{W \text{ (mg)}}{V \text{ (ml)}}$$

- Bobot Jenis Mampat

Timbang sejumlah massa cetak (W) dan masukan ke dalam gelas ukur 100 mL, kemudian diberikan ketukan sebanyak 1250 kali, dicatat volumenya ( $V_t$ ). Lalu ketukan diulangi lagi sebanyak 1250 kali dan dicatat volumenya ( $V_{t1}$ ). Jika selisih  $V_{t1}$  dan  $V_t$  tidak lebih dari 2 mL, maka di pakai  $V_t$ . Bobot jenis mampat dihitung dengan persamaan :

$$\text{BJ mampat (Dt)} = \frac{w \text{ (gram)}}{vt \text{ (mL)}}$$

5. Faktor Hausner (HF) (Ben, 2008)

Granul yang baik memiliki nilai faktor hausner yang mendekati 1. Nilai faktor hausner yang baik menunjukkan sifat alir yang baik dari granul. Faktor hausner dihitung berdasarkan persamaan :

$$HF = \frac{BJ\ mampat}{BJ\ nyata}$$

6. kompresibilitas (Kp) (Ben, 2008)

granul memiliki kriteria sifat alir yang sangat baik apabila kompresibilitasnya 5-12 %, baik apabila 12-16 %, cukup apabila 18-21 % dan buruk apabila >23 % . Kompresibilitas dihitung dengan persamaan :

$$Kp = \frac{BJ\ mampat - BJ\ nyata}{BJ\ nyata} \times 100\%$$

### 3.3.5. Evaluasi Tablet

1. Keseragaman Ukuran Tablet (Depkes RI, 1979)

Pengukuran dilakukan terhadap 10 tablet dengan menggunakan alat mikrometer atau jangka sorong. Cari rata-rata dan standar deviasinya, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tebal tablet .

2. Keseragaman Bobot Tablet (Depkes RI, 1979)

Ditimbang 20 tablet, dihitung berat rata-rata tablet kemudian ditimbang satu persatu tablet dimana tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya pada kolom A dan tidak boleh ada satu tablet

pun yang bobotnya menyimpang dari kolom B seperti tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV.

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

Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot rata-rata

### 3. Kekerasan Tablet (Ben, 2008)

Sebanyak 10 tablet yang diambil secara acak, diperiksa kekerasannya dengan menggunakan alat penguji kekerasan tablet (Stokes-Monsato). Putar alat sampai tablet pecah, catat skala yang ditunjukkan pada saat tablet pecah. Persyaratan kekerasan tablet yang baik adalah 4-8 kg/cm<sup>2</sup>.

### 4. Kerapuhan Tablet (Ben, 2008)

Ditimbang 20 tablet (W<sub>0</sub>) dan dimasukkan ke dalam alat pengukur kerapuhan tablet. Alat diputar sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dari alat, kemudian dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (W<sub>1</sub>). Persyaratan kerapuhan maksimal yang diperbolehkan adalah 0,8%. Kerapuhan Tablet dihitung dengan persamaan:

$$\text{Kerapuhan tablet} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100$$

### 5. Uji Penetapan Kadar ( Faizatun *et al.*, 2007)

Uji penetapan kadar diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis 200-400 nm. Dengan membuat dua macam larutan yakni larutan uji dan larutan baku yang diukur serapan maksimumnya. Larutan uji : sejumlah 20 tablet diltiazem HCl ditimbang dan digerus homogen. Ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 30 mg diltiazem HCl dilarutkan di dalam air suling sampai volume 100 ml. Larutan kemudian disaring, sebanyak 2 ml filtrat diencerkan dengan air suling sampai volume 50 ml.

Larutan baku: sejumlah lebih kurang 30 mg baku pembanding diltiazem HCl yang ditimbang saksama dilarutkan di dalam air suling sampai volume 100 ml. Sejumlah 2 ml larutan diencerkan dengan air suling hingga volume 50 ml. Larutan uji dan larutan baku diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan air digunakan sebagai blangko. Kadar dihitung menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Kadar} = \frac{Au \cdot Bb \cdot Br}{Ab \cdot Bu \cdot e} \times 100\%$$

Keterangan:

Au : Serapan larutan uji

Ab : Serapan larutan baku

Bb : Bobot bahan baku yang ditimbang (mg)

Br : Bobot rata-rata tablet (mg)

Bu : Bobot serbuk tablet yang ditimbang (mg)

e : Jumlah diltiazem hidroklorida dalam tablet (mg)

#### 6. Uji *Floating* (Geroglanals *et al.*, 1993)

Uji *Floating* dilakukan dengan penentuan daya mengapung (D) tablet dalam mediumnya dengan cara memasukkan tablet ke dalam beker gelas yang telah diisi dengan medium HCl 0,1 N. Penentuan daya mengapung (D) tablet dihitung

dengan mengukur volume tablet pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. Lalu dihitung dengan persamaan :

$$D = (\text{BJ medium} \times V) - W$$

Dimana : V = Volume tablet (ml)

W = Bobot tablet (g)

BJ medium = Berat jenis medium (g/ml)

BJ tablet dihitung pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 dengan persamaan :

$$\text{BJ tablet} = \frac{W}{V}$$

Dimana : W = bobot tablet (g)

V = volume tablet (ml)

7. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Kurva Kalibrasi
  - a. Penentuan panjang gelombang maksimum diltiazem HCl dalam aquades dengan spektrofotometer UV 200 – 400 nm ( Faizatun *et al.*, 2007)

Penentuan dilakukan dengan melarutkan diltiazem HCl dalam labu ukur sebanyak 30 mg dan ditambahkan aquades sampai 100 ml. lalu diencerkan dengan memipet 2 ml dan dicukupkan menjadi 50 ml. lalu diukur panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV 200 – 400 nm.

- b. Pembuatan kurva kalibrasi dalam aquades ( Faizatun *et al.*, 2007)

Dibuat satu seri konsentrasi larutan diltiazem HCl dengan cara: ditimbang saksama 25 mg bahan baku diltiazem HCl, dilarutkan di dalam 250 ml air suling. Dipipet masing-masing 2, 3, 4, 5, dan 6 ml larutan, dincerkan dengan air suling sampai 50 ml, maka akan diperoleh larutan



dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm. Serapan dari masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum.

#### 8. Uji Disolusi

Uji disolusi tablet diltiazem HCl dilakukan berdasarkan *USP XXXII* untuk *diltiazem hydroclorida extended release capsule* menggunakan alat dengan metoda dayung (tipe 2) dengan kecepatan 100 putaran per menit. Uji disolusi dilakukan menggunakan medium air sebanyak 900,0 ml selama 8 jam pada suhu  $37,0 \pm 0,5$  °C. Zat aktif yang terlepas tidak lebih dari 60%. Pemipetan dilakukan pada menit ke 5, 10, 30, 60, 120, 240, dan 480 sebanyak 5 ml dan pada setiap pemipetan larutan diganti dengan medium yang jumlah dan suhunya sama pada saat pemipetan. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan dan jumlah yang lepas dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi.

