



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201816496, 29 Juni 2018

Pencipta

Nama : Endang Diyah Iksari
Alamat : Jl. Gurami Raya No. 42 RT 5/RW 12 Sebantengan,
Kelurahan Ungaran, Kec. Ungaran Barat, Semarang, Jawa
Tengah, 50511
Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : Endang Diyah Iksari
Alamat : Jl. Gurami Raya No. 42 RT 5/RW 12 Sebantengan, Kelurahan
Ungaran, Kec. Ungaran Barat, Semarang, Jawa Tengah,
50511
Kewarganegaraan : Indonesia
Jenis Ciptaan : Modul
Judul Ciptaan : Formula Optimum Tablet Nifedipin Sistem Floating Dan
Adhesif

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 27 Juni 2018, di Semarang

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000110700

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

Formula Optimum Tablet Nifedipin Sistem Floating dan Adhesif

MODUL KARYA TEKNOLOGI



Penyusun :

Endang Diah Iksari,

**SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI
“YAYASAN PHARMASI SEMARANG”**

2018

Formula Optimum Tablet Nifedipin Sistem Floating dan Adhesif

1. Latar Belakang

Nifedipin sebagai zat aktif yang berkhasiat antihipertensi yang termasuk golongan antagonis kalsium yang berdaya menghambat masuknya ion kalsium eksternal. Nifedipin sangat sensitif dengan adanya cahaya yang menyebabkan perubahan warna menjadi coklat. Nifedipin merupakan bahan obat yang tidak larut dalam air, kecepatan disolusi dan ketersediaan hayatinya rendah, sehingga perlu dilakukan upaya untuk menaikkan disolusi dan memperbaiki bioavailabilitas. Salah satu metode untuk meningkatkan disolusi obat adalah dengan pembentukan dispersi padat (Srinarong, *et al.*, 2009).

Terkait dengan cara peningkatan kelarutan dan analisis yang dilakukan untuk melihat stabilitas nifedipin telah dilakukan beberapa penelitian. Srinarong *et al.* (2009), menyimpulkan bahwa PVP K-30 menghasilkan kelarutan yang paling besar pada dispersi padat dengan *loading drug* 20%. Penelitian terkait peningkatan kelarutan nifedipin juga dilakukan dengan proses pembentukan kompleks *betasiklodekstrin* (Chowdary dan Kamalakara, 2003), sedangkan dispersi padat menggunakan *hydroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) dan *hydroxy propyl cellulose* (HPC) juga telah dilakukan dalam sediaan tablet *mucoadhesive* (Chowdary dan Kamalakara, 2002). Marsac, *et al.* (2006) dan Marsac *et al.* (2008) meneliti tentang stabilitas nifedipin yang dibuat dispersi padat dengan berbagai analisis menggunakan instrumen. Penelitian yang mirip juga dilakukan oleh Cai *et al.* (2011), yang menggunakan polimer PVP pada sifat kristal dan amorf nifedipin. Penelitian Varhosaz dan Dehghan, (2002) terkait nifedipin dalam sediaan *mucoadhesive* menggunakan berbagai macam polimer. Untuk sediaan *floating* dengan polimer HPMC secara granulasi basah telah dilakukan Sreekanth, *et al.* (2010). Sistem *floating* kombinasi pembentukan gel

secara *in situ* menggunakan polimer pektin dan etil selulosa dengan kandungan bahan obat Cinnarizin (Shidaye, *et al.*, 2009)

Salah satu usaha untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna adalah dengan sistem penghantaran mukoadhesif dan *floating* (Gohel, *et al.*, 2004), sistem ini memanfaatkan sifat-sifat dari fisiologi saluran cerna sendiri. Sediaan tablet dibuat dengan kombinasi *floating* dan mukoadhesif, hal tersebut dengan pertimbangan bahwa sediaan *floating* sangat dipengaruhi oleh factor pengosongan lambung (sekitar 2-5 jam). Setelah lambung kosong, maka sediaan akan keluar dari pilorus sehingga efek obat akan berkurang (Gohel, *et al.*, 2004). Adanya kombinasi sistem tersebut, dengan berkurangnya efek *floating* yang disebabkan oleh pengosongan lambung maka sistem adhesif akan bekerja dengan memperlama melekatnya obat dalam saluran cerna. Sediaan dibuat dengan menggunakan kombinasi polimer larutan gelatin dan carbopol 934 sebagai bahan adhesif, sedangkan penambahan asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai pembentuk gas pada sistem *floating*.

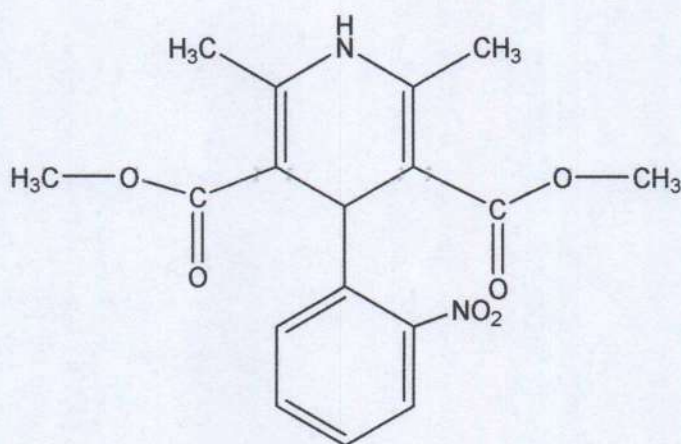
Pada penelitian Indrawati, *et al.* (2005) menunjukkan bahwa gelatin dan carbopol dapat digunakan sebagai polimer dalam sediaan *floating* dan mukoadhesif. Gelatin mempunyai sifat adhesif yang cukup baik, sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran mukoadhesif. formulasi dengan mengoptimasi polimer untuk membuat sediaan tablet yang mempunyai sifat *floating* dan mukoadhesif menggunakan sistem *effervescent* sehingga mampu mengendalikan pelepasan zat aktif nifedipin yang telah ditingkatkan kelarutannya dengan metode dispersi padat menggunakan PVP K-30. Pemilihan metode didasarkan bahwa antar variable yang digunakan pada penelitian ini memiliki interaksi satu dengan yang lainnya sehingga dapat diketahui berapa besar pengaruh masing-masing dan interaksi antar variabel (Bolton & Bon, 2004).

2. Tinjauan Pustaka

2.1 Tinjauan tentang bahan

2.1.1 Nifedipin

Nifedipin adalah senyawa sintetik dengan nama kimia *dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl) pyridine-3,5-dicarboxylate*. Nifedipin merupakan serbuk kristal kuning kurang berasa dan kurang berwarna (pucat) terurai oleh cahaya langsung. Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam alkohol, larut dalam aseton dan kloroform. Titik lebur nifedipin $172^{\circ} - 174^{\circ}\text{C}$ (Moffat *et al.*, 2011). Nifedipin merupakan senyawa yang sensitif terhadap cahaya sehingga akan segera berubah menjadi turunan *nitrosofenil piridin* jika terpapar sinar matahari dan cahaya artifisial pada panjang gelombang diatas 420 nm (Anonim, 1995).



Gambar 1. Struktur molekul nifedipin (Moffat dkk., 2011)

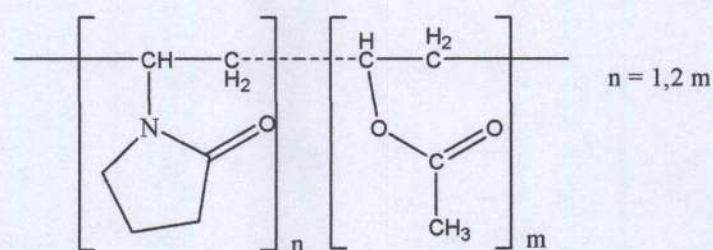
Data Farmakokinetik menunjukkan bioavailabilitas nifedipin pada penggunaan sediaan tablet *immediate release* 45-75% dan meningkat hingga 65-89% pada sediaan *sustained release*, waktu paroh eliminasi 2-6 jam, volume distribusi 0,8 L/Kg, kliren plasma 7 mL/menit/Kg, ikatan protein plasma 92-98%, log P (oktanol/air) 2,2 (Moffat *et al.*, 2011). Konsentrasi Efek Minimal (MEC) 20 ng/mL (Shargel *et al.*, 2004) dengan jendela terapeutik 20-80 ng/mL (Rhodes, 1992) diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) pada lambung (Hardjono, 2000). Nifedipin memiliki pKa 6,0 (Ritschel & Kearns, 2004) dan dapat ditentukan konsentrasinya pada spektrum UV pada larutan asam dengan panjang gelombang 238 nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$ 595b) 338nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$ 165b) dan tidak terjadi pergeseran pada larutan basa (Moffat *et al.*, 2011).

Dosis nifedipin pada terapi hipertensi 3 kali sehari 10-20 mg atau 2 kali sehari 20-40 mg dalam bentuk *retard*. Angina oral 3-4 kali sehari 10 mg tablet (ditelan utuh) berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 6 kali sehari 20 mg atau sebagai dosis tunggal 30 mg. Sediaan yang umum digunakan adalah 30-60 mg perhari. Efek samping yang ditimbulkan antara lain: takikardia dan bradikardi, sakit kepala, lesu, lelah, mual, pusing, hipotensi, kram kaki, gangguan lambung, dan reaksi dermatologis (Katzung, 2002).

2.1.2 Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30)

Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVK K-30) dengan nama dagang povidon merupakan polimer sintetik yang termasuk dalam gugus *1-vinyl-2-pyrrolidinone* berupa serbuk halus, putih sampai berwarna putih krem tidak berbau, dan bersifat higroskopis. Povidon (Gambar 2) larut dalam asam, kloroform, etanol, keton, metanol dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. Penggunaan PVK K-30 sangat luas untuk sediaan farmasi yaitu sebagai pensuspensi dan pengikat tablet baik dalam bentuk kering atau larutan. Povidon juga dapat digunakan sebagai penambah kelarutan obat-obat yang sukar larut (Rowe dkk., 2009).

Penelitian tentang kelarutan nifedipin dengan PVP menyebutkan bahwa PVP yang digunakan adalah 10-90% berat nifedipin (Rhodes, 1992). Penelitian tentang *drug delivery system*, menyebutkan bahwa rasio perbandingan antara zat aktif dengan PVP bervariasi antara 1:0,5 sampai 1:3 dapat meningkatkan kelarutan nifedipin.



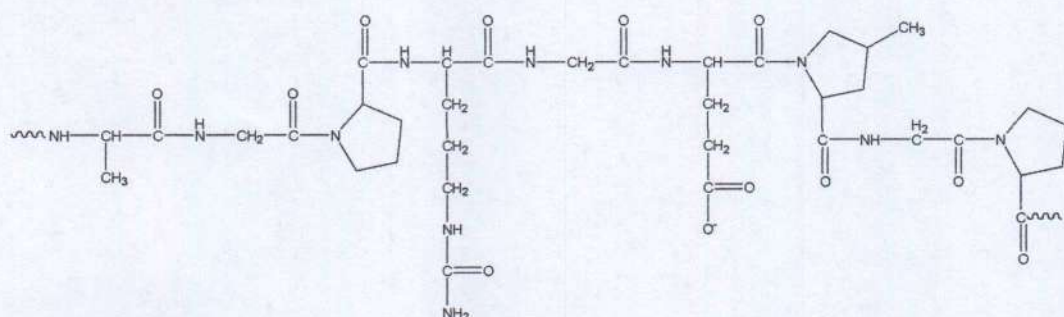
Gambar 2. Struktur molekul PVP K-30 (Rowe dkk., 2009)

Penelitian peningkatkan kelarutan nifedipin menggunakan PVP dengan perbandingan 1:1 sampai 1:5 b/b terhadap nifedipin juga pernah dilakukan. Peningkatan kelarutan nifedipin dalam dispersi padat dalam PVP dengan perbandingan 1:2 b/b dalam cairan lambung buatan telah dilakukan oleh Nurjayanti (2008).

2.1.3 Gelatin

Gelatin (Gambar 3) berasal dari bahasa latin “gelatus” yang berarti pembekuan. Gelatin adalah protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen kulit, jaringan ikat putih, dan tulang hewan. Senyawa ini menyerap air 5-10 kali beratnya, larut dalam air panas, dan jika didinginkan akan membentuk gel (Departemen Kesehatan RI, 2014). Sifat yang dimiliki gelatin tergantung pada asam amino penyusunnya. Gelatin merupakan polipeptida dengan bobot molekul tinggi yaitu antara 20.000-25.000 Dalton. Gelatin tersusun dari 18 asam amino diantaranya adalah prolin, glisin, dan hidroksiprolin.

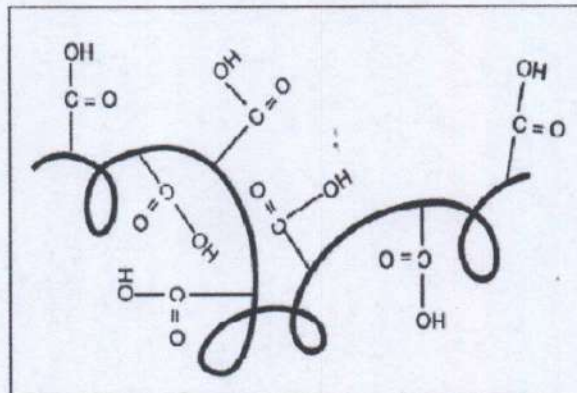
Gelatin merupakan suatu polimer linier yang tersusun oleh satuan terulang asam amino glisin-prolin-prolin dan glisin-prolin-hidroksiprolin yang bergabung membentuk rangkaian polipeptida.



Gambar 3. Struktur molekul gelatin (Rowe dkk., 2009)

2.1.4 Karbopol 934P

Karbopol (Gambar 4) merupakan polimer sintetik asam akrilat yang berikatan silang dengan alilsukrosa atau alil eter pentaeritritol yang berbobot molekul tinggi. Karbopol mengandung antara 56-68% gugus karboksilat (COOH), yang dihitung terhadap berat kering. Persentase gugus karboksil yang tinggi menyebabkan polimer mengembang dalam air. Sifat pengembangan dan pembentukan gel meningkat dengan peningkatan pH lingkungan. Karbopol berbentuk serbuk halus, putih, bau agak khas, bersifat asam, dan higroskopis (Kibbe, 2000).



Gambar 4. Struktur molekul karbopol 934P (Gutowski, 2008)

Karbopol larut dalam air, etanol (95%) dan gliserin. Kandungan air normal adalah lebih dari 2% b/b, karena karbopol merupakan serbuk yang bersifat higroskopis dan kesetimbangan kandungan air pada suhu 25°C dan kelembaban relatif 50% adalah 10% b/b. Kandungan lembab tidak mempengaruhi efisiensi sifat pengental, tetapi peningkatan kandungan lembab menyebabkan karbopol lebih sulit ditangani karena sifat dispersibel menurun.

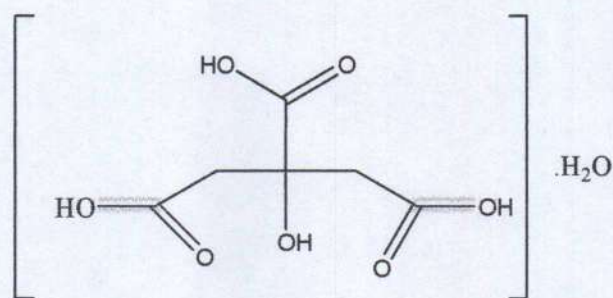
Karbopol telah digunakan dalam sistem penghantaran obat mukoadhesif karena mempunyai sifat-sifat mukoadhesif yang baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan polimer lain terutama turunan selulosa seperti etil selulosa, hidroksi propil metilselulosa. Mekanisme adhesif karbopol sebagai polimer mukoadhesif adalah melalui interaksi gugus karboksil dengan gugus fungsi mukus.

Karbopol digunakan terutama dalam sediaan farmasi cair atau semi padat sebagai pensuspensi atau pengental. Dalam formulasi tablet digunakan sebagai pengikat, baik dengan metode granulasi basah maupun cetak langsung. Pada metode granulasi basah digunakan air sebagai cairan penggranul (Kibbe, 2000).

2.1.5 Asam sitrat

Asam sitrat (Gambar 5) merupakan hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam dalam bentuk hidrat mekar dalam udara kering. Asam sitrat sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Asam sitrat memiliki 3 konstanta pK_{a1} sebesar 3,128, pK_{a2} sebesar 4,761, dan pK_{a3} sebesar 6,396 pada 25°C . Pada kelembaban relatif antara 65% sampai 75% nilai pK_{a2} sebesar 11,57. Asam sitrat monohidrat biasa digunakan pada sediaan ganul atau tablet *effervescent* (Rowe dkk., 2009)



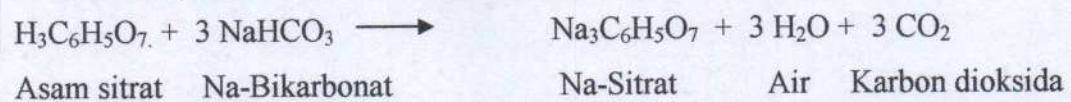
Gambar 5. Struktur molekul asam sitrat (Rowe dkk., 2009)

2.1.6 Natrium bikarbonat

Bahan berupa serbuk hablur, putih, stabil di udara kering tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan akan terurai. Larutan segar dalam air dingin, tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Natrium bikarbonat biasa dikombinasi dengan asam seperti asam sitrat atau asam tartrat dalam sediaan granul atau tablet *effervescent*. Penggunaan natrium bikarbonat pada sediaan *floating* sebagai pembentuk gas CO₂ dan pada sediaan *effervescent* pada konsentrasi 25-50% (Rowe dkk., 2009).

Reaksi asam basa menghasilkan gas CO₂ yang dapat digunakan membantu mengambang atau menyebabkan pecahnya tablet seperti berikut:



2.1.7 Talkum

Talkum adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Berupa serbuk hablur sangat halus putih atau putih kelabu, berkilat mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Penggunaan yang lazim pada sediaan tablet adalah untuk memperbaiki sifat alir granul (*glidant*) dan mengurangi gesekan dengan dinding pencetak (*lubricant*) dengan konsentrasi 1,0-10,0% (Rowe dkk., 2009).

2.1.8 Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Serbuk halus, putih dan *voluminous*, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Tidak larut dalam air, etanol dan eter. Pada konsentrasi 0,25-5,0% digunakan sebagai *lubricant* (Rowe dkk., 2009). Penggunaan kombinasi talkum dan Mg stearat yang optimal adalah 1:1 (Durig dan Fassih, 1997).

2.1.9 Microcrystalline Cellulose (Avicel)

Microcrystalline Cellulose atau biasa disebut *avicel* merupakan bubuk kristal yang terdiri dari sebagian depolarisasi selulosa, praktis tidak larut dalam

air, cairan asam dan kebanyakan pelarut organik. *Avicel* secara luas digunakan di farmasi sebagai pengisi (*diluent*) dalam formulasi tablet dan kapsul digunakan sebagai pengikat atau pengisi dalam granulasi basah dan cetak langsung pada pembuatan tablet. *Avicel* juga dapat berfungsi mencegah menempelnya granul pada stempel (*antiadherent*) dan penghancur (*desintegrant*) tablet. Fungsi *avicel* dalam farmasi antara lain *adsorbent* (20%-90%), *antiadherent* (5-20%), pengisi atau pengikat kapsul atau tablet (20-90%) dan tablet *desintegrant* (5-15%) (Rowe dkk., 2009).

2.2 Tinjauan tentang Sistem *Gastroretentive*

Salah satu mekanisme pelepasan obat yang termasuk dalam sistem penghantaran terkendali secara oral adalah melalui sistem gastroretentif yaitu sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran gastrointestinal bagian atas. Sistem ini memungkinkan untuk memberikan waktu pelepasan dan absorpsi yang lebih lama dan konstan serta meningkatkan ketersediaan hayati obat. Secara umum sistem penghantaran obat ini dibagi menjadi tiga tipe, yaitu sistem mengembang (*swelling system*), sistem mengapung (*floating system*), dan sistem bioadhesif (*bioadhesieve system*) (Klausener dkk., 2003).

2.2.1 Sistem mengembang (*swelling system*)

Salah satu cara untuk mempertahankan obat lebih lama berada dalam lambung yaitu dengan meningkatkan dan mempertahankan ukuran sediaan lebih besar dari *pylorus*, sehingga obat dapat tertahan lebih lama di lambung. Kendalanya adalah sulit untuk menelan sediaan yang berukuran besar sehingga pembesaran ukuran tersebut sebaiknya terjadi setelah sediaan berada dalam lambung dalam waktu yang cukup cepat dan sediaan tidak akan terbawa bersama gerakan lambung melewati *pylorus*. Ukuran sediaan yang besar tidak boleh menutupi *pylorus* dan harus cukup kuat menahan gerakan lambung. Untuk mendapatkan kesesuaian yang dimaksud diperlukan polimer yang berfungsi sebagai bahan pengembang, kemudian polimer akan tererosi dengan adanya

cairan lambung dan dalam waktu tertentu ukuran sediaan yang mengembang akan menjadi lebih kecil (Deshpande dkk., 1997; Agoes, 2001).

2.2.2 Sistem mengapung (*floating system*)

Sediaan dengan sistem mengapung dalam lambung biasanya digunakan untuk obat yang bekerja lokal disekitar saluran cerna. Sistem ini berguna pula untuk obat dengan kelarutan buruk atau tidak stabil dalam cairan intestinal. Sifat mengapung dipermukaan isi lambung akan menahan sediaan berada untuk waktu yang cukup lama dalam lambung. Selama pengapungan bahan aktif akan dilepas ke dalam sistem dan sesudah pelepasan bahan berkhasiat, sediaan akan dikeluarkan dari lambung melalui mekanisme pengosongan lambung yang umum. Persyaratan utama agar sediaan dapat mengapung adalah bobot jenis sediaan harus lebih kecil dari bobot jenis kandungan lambung (Deshpande dkk., 1996; Agoes, 2001).

Floating system, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung di lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla dkk., 2003). Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *Floating Drug Delivery System* (FDDS) atau biasa disebut *Hydrodynamically Balanced System* (HBS).

FDDS atau HBS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Amit dkk., 2011).

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-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 bagian

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). *Floating system* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu:

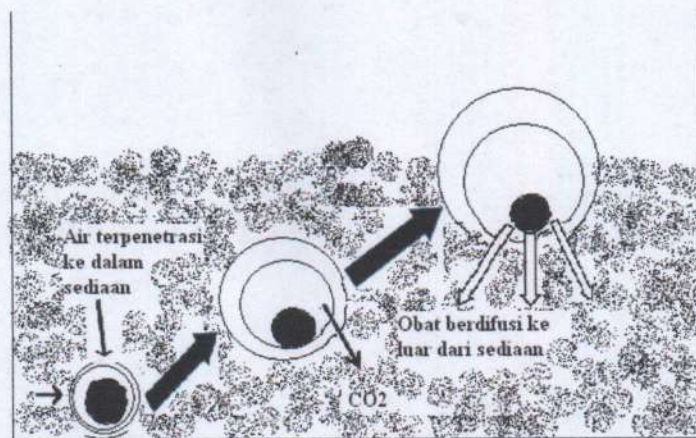
a. *Non-Effervescent system*

Pada *effervescent system* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dengan bentuk yang utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (Amit dkk., 2011).

Sediaan tablet memiliki densitas kurang dari 1 g/mL sehingga mudah terapung pada media lambung (Kale dkk., 2011).

b. *Effervescent system*

Sistem penghantaran mengapung ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti methocel, polisakarida, *chitosan*, dan komponen *effervescent* (misal: natrium bikarbonat dan asam sitrat atau asam tartrat). Bagian asam yang lebih sering digunakan adalah asam sitrat anhidrat. Perbandingan bagian asam (asam sitrat anhidrat) dan bagian basa (natrium bikarbonat) yang optimal berdasarkan perhitungan stokiometri untuk menghasilkan gas dalam formulasi sediaan *floating* adalah 0,76 : 1 (Shah dkk., 2009). Ketika matrik kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel, dengan adanya gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent*, maka gas akan terperangkap dalam *gelyfiedhydrocolloid*, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Amit dkk., 2011) seperti ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Mekanisme *floating tablet* nifedipin (Borase, 2012)

2.2.3 Sistem bioadhesif (*bioadhesive system*)

Sediaan yang diberikan oral akan melewati berbagai segmen tempat yang tidak terjadi proses absorpsi. Pada sediaan mukoadhesif sediaan tersebut teradesi pada segmen tertentu pada saluran cerna dan akan tinggal dalam waktu yang lebih lama sampai proses adesi selesai sehingga sediaan dapat tertahan selama beberapa jam (lebih dari 7-8 jam) berada pada segmen saluran cerna. Dengan demikian proses absorpsi dapat berlangsung dalam waktu yang lebih lama (Ahuja dkk., 1997).

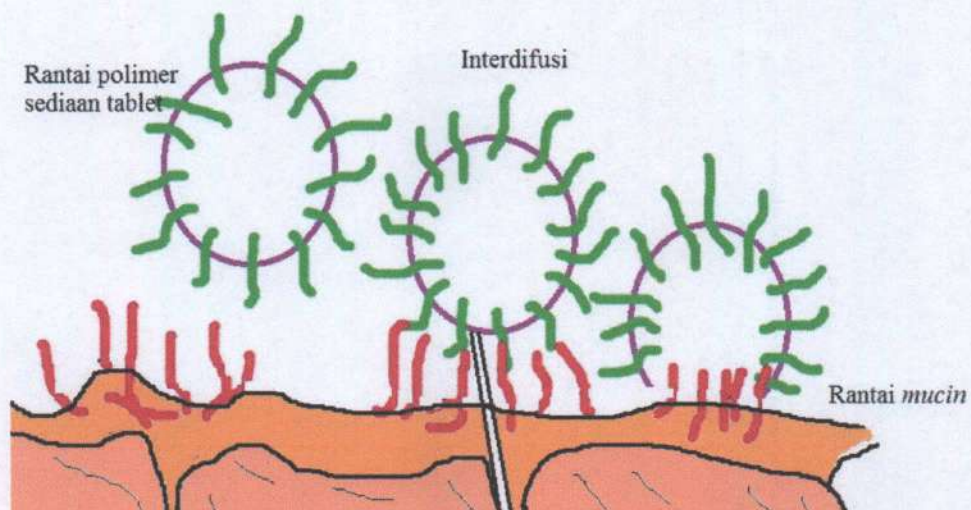
Bioadhesif adalah kemampuan suatu bahan hasil sintesis atau produksi biologi teradesi pada suatu jaringan biologi untuk periode yang lebih lama. Bioadhesif dapat juga didefinisikan sebagai keadaan dimana dua bahan, salah satunya bersifat biologis yang saling melekat untuk waktu yang lebih lama karena *forsa interfacial* (Agoes, 2001).

Untuk tujuan penghantaran obat terminologi bioadhesif bermakna terikatnya sistem pembawa obat pada lokasi spesifik biologi. Permukaan tersebut dapat berupa jaringan epitel atau dapat berupa lapisan penutup mukus yang terdapat pada permukaan suatu jaringan. Jika keterikatan tersebut pada permukaan mukus, fenomena ini dikenal dengan mukoadhesif. Sistem mukoadhesif dapat berupa interaksi antara suatu permukaan musin dengan suatu polimer sintetik atau polimer alam. Sediaan mukoadhesif ini memanfaatkan sifat bioadhesif dari

berbagai polimer larut air, yang akan menuju sifat adhesif pada waktu terjadi hidrasi, kemudian akan menghantarkan obat mencapai sasaran tertentu untuk waktu yang lebih lama dibandingkan sediaan konvensional (Agoes, 2001).

Mukoadhesif adalah polimer sintetik atau alam yang berinteraksi dengan lapisan mukus yang menutupi permukaan epitelial-permukaan dan molekul musin yang merupakan konstituen utama dari mukus (Gambar 8). Konsep inilah yang mendasari untuk diteliti kemungkinan pemanfaatan polimer dalam mengatasi halangan fisiologi pada sistem penghantaran obat jangka panjang. Seringkali pengabsorpsian obat dibatasi oleh waktu tinggal obat pada lokasi absorpsi.

Peristiwa adhesif tersebut menyebabkan tablet melekat kuat dan zat aktif dapat terabsorpsi maksimal ke dalam mukosa lambung, seperti ditunjukkan pada Gambar 24 (Sharma dan Kohli, 2012).

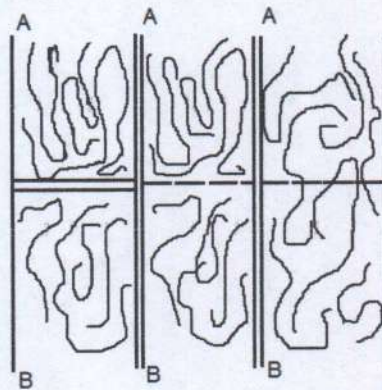


Gambar 8. Mekanisme mukoadhesif tablet nifedipin (Shashank dkk., 2013)

Kemampuan memperlama waktu kontak suatu sistem penghantaran obat di bagian depan bagian mata akan meningkatkan ketersediaan hayati obat. Pada sistem penghantaran obat oral, absorpsi obat dibatasi oleh waktu transit sediaan di saluran cerna.

Prinsip mukoadhesif adalah memperpanjang waktu tinggal obat pada jaringan biologis yang mempunyai lapisan mukus serta terjadinya kontak yang erat antara bentuk sediaan dan jaringan yang mengabsorpsi sehingga kadar obat yang diabsorpsi lebih tinggi dan meningkat aliran obat melewati jaringan yang mengabsorpsi (Kamath dan Park, 1992).

Mekanisme bioadhesif terjadi melalui dua tahap. Tahap pertama terjadi karena adanya kontak yang intensif antara bahan bioadhesif dengan jaringan reseptor akibat terjadinya pembasahan permukaan atau pengembangan bahan bioadhesif akan berpenetrasi ke dalam celah permukaan jaringan atau berinterpenetrasi rantai bahan bioadhesif ke dalam celah mukus jaringan tersebut (Gambar 9). Ikatan ini dipererat oleh adanya ikatan kimia yang lemah.



Gambar 9. Proses interpenetrasi oleh belitan – belitan rantai polimer bioadhesif (A) ke dalam celah mukus (B) (Indrawati, 2005)

Proses terjadinya bioadhesif dapat dijelaskan dengan salah satu atau gabungan dari lima macam teori yaitu teori: elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi, dan fraktur. Menurut teori elektronik, pada saat terjadi kontak antara polimer adhesif dan jaringan glikoprotein mukus terjadi transfer elektron akibat adanya perbedaan struktur elektronik. Adhesif terjadi karena adanya gaya tarik menarik di daerah lapisan rangkap (Sharma dan Kohli, 2012).

Menurut teori adsorpsi, material berikatan karena adanya gaya yang bekerja diantara atom-atom pada permukaan. Sistem bioadhesif dilihat dari teori pembasahan dapat digunakan pada sistem bioadhesif cair. Teori ini menganalisis

sifat adhesif dan kemampuan kontak suatu cairan atau pasta untuk menyebar di atas sistem biologis. Teori difusi rantai polimer dan mukus bergabung dalam suatu ukuran yang sesuai membentuk suatu ikatan adhesif yang permanen (Sharma dan Kohli, 2012).

Polimer mukoadhesif didefinisikan sebagai makromolekul alami ataupun sintetik yang mampu melakukan pelekatan pada mukus. Polimer mukoadhesif menentukan kekuatan mukoadhesif dan pola pelepasan obat (Andrews *dkk.*, 2008). Menurut Berner dan Shojaei (2006), beberapa sifat fisikokimia polimer yang berpotensi memberikan sifat adhesif diantaranya adalah sebagai berikut:

- a. Berat molekul besar (misalnya > 100.000 Da) diperlukan untuk menghasilkan interpenetrasi dan pembelitan dengan rantai musin.
- b. Molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah besar gugus fungsional sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan musin.
- c. Polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi.
- d. Polimer yang sangat fleksibel dengan mobilitas rantai polimer yang tinggi untuk memfasilitasi interpenetrasi dan interdifusi.
- e. Sifat permukaan yang mirip dengan substrat biologi agar dapat memberikan energi bebas antarmuka yang rendah antara bahan adhesif dengan substrat.

Berdasarkan jenis muatan, polimer mukoadhesif dapat digolongkan dalam tiga kelompok berikut:

- a. Kelompok anionik: karbopol, poliakrilat, Na CMC dan Natrium hialuronat.
- b. Kelompok kationik: kitosan dan turunannya.
- c. Kelompok nonionik: HEC, HPC, HPMC, metilselulosa, dan PVP.

2.3 Tinjauan tentang Optimasi Formula

Proses optimasi merupakan suatu pengembangan bentuk sediaan yang bertujuan untuk meningkatkan stabilitas fisik kimia, ketersediaan hayati, mudah dan murah untuk diproduksi. Masalah yang timbul dalam proses optimasi antara lain, mencari keseimbangan antara persamaan yang bertentangan dan

kemungkinan adanya interaksi kompleks antara eksipien yang mempengaruhi persyaratan yang diinginkan.

Penerapan *Simplex Lattice Design* digunakan untuk menentukan formula optimum dari campuran bahan, dalam desainnya jumlah total bagian komposisi campuran dibuat tetap, yaitu sama dengan satu.

Faktor yang menentukan adalah sifat campuran dan komposisi campuran, jika dilakukan perubahan komposisi maka sifat campuran juga akan berbeda. Komposisi komponen formula (proporsi komponen) tidak sama dengan jumlah yang sesungguhnya. Syarat proporsi antara lain, harus tidak negatif, harus nol atau positif dan jumlah proporsi = 1.

Proporsi komponen untuk tiga komponen yang akan dioptimasi, sehingga respon dapat dinyatakan dengan:

$$Y = Ba(A) + Bb(B) + Bc(C) + Bab(A)(B) + Bac(A)(C) + Bbc(B)(C) + Babc(A)(B)(C) \dots\dots\dots(10)$$

Keterangan:

- Y = respons (hasil percobaan)
- (A), (B), (C), = kadar proporsi komponen (0-1 bagian)
- Ba, Bb, Bc, Bab, Bac, Bbc, Babc = koefisien, menggambarkan pengaruh interaksi. Semakin kecil interaksi maka koefisien juga semakin kecil.

Penentuan formula optimum dengan software dengan menetapkan *Goal* untuk setiap faktor dan respon dari menu. *Goal* yang mungkin adalah *maximize*, *minimize*, *target*, *within range*, *none* (hanya untuk respon), dan *set to an exact value* (hanya untuk faktor).

Importance untuk setiap *goal* harus dilengkapi untuk setiap parameter yang disertakan. *Importance* bervariasi dari nilai yang paling kecil (+) nilai 1, hingga yang paling penting (+++++) nilai 5. Nilai standard untuk semua *goal* yang sama-sama penting pada pengaturan adalah 3 (+++). Jika menginginkan 1 *goal* untuk dijadikan yang paling penting (titik kritis), *importance* dapat diubah menjadi 5 (+++++).

Desirability merupakan nilai yang menunjukkan kesesuaian antara nilai yang kita inginkan dengan nilai yang dikeluarkan oleh *software*. Nilai *desirability* mendekati 1 menunjukkan bahwa nilai yang kita inginkan dengan nilai yang ditentukan oleh *software* adalah mendekati atau hampir sama.

3. Metode

3.1 Pembuatan Tablet

Tabel 1. Formula tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin

No	Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Formula V	Formula VI	Formula VII
1	Nifedipin SD (mg)	133,3	133,3	133,3	133,3	133,3	133,3	133,3
2	Asam sitrat (mg)	4,32	4,32	12,96	4,32	8,64	8,64	7,14
3	Natrium bikarbonat (mg)	5,68	5,68	17,04	5,68	11,36	11,36	9,46
4	Gelatin (mg)	10	30	10	20	10	20	16,67
5	<i>Carbopol</i> 934P (mg)	30	10	10	20	20	10	16,67
6	Magnesium stearat (mg)	8	8	8	8	8	8	8
7	talkum	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
8	Avicel PH 102 (mg)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2

Keterangan :
 Formula I : *Carbopol* 934P 15%: Gelatin 5%: *gas generating* 5%
 Formula II : *Carbopol* 934P 5%: Gelatin 15%: *gas generating* 5%
 Formula III : *Carbopol* 934P 5%: Gelatin 5%: *gas generating* 15%
 Formula IV : *Carbopol* 934P 10%: Gelatin 10%: *gas generating* 5%
 Formula V : *Carbopol* 934P 10%: Gelatin 5%: *gas generating* 10%
 Formula VI : *Carbopol* 934P 5%: Gelatin 10%: *gas generating* 10%
 Formula VII : *Carbopol* 934P 8,33%: Gelatin 8,33%: *gas generating* 8,33%

Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan dispersi padat nifedipin dan asam sitrat. Gelatin dan *Carbopol* 934P dicampur , kemudian campuran tersebut dicampur dengan campuran pertama. Na₂CO₃ dicampur dengan Avicel PH 102 kemudian dicampurkan dengan campuran pertama. Hasil campuran diuji kandungan lembab dan kecepatan alir. Tiap formula dilakukan uji karakteristik fisik granul sebanyak enam kali replikasi. Campuran dicetak menjadi tablet dengan bobot kurang lebih 200 mg dengan penambahan Mg stearat dan

talkum Tablet diuji keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating lagtime*, total *floating time*, disolusi, dan daya *mucoadhesieve*. Tiap formula dilakukan uji karakteristik fisik tablet sebanyak enam kali replikasi. Pembuatan, pengujian granul dan tablet dilakukan di tempat terlindung cahaya pada suhu dibawah 20°C.

3.2 Pengujian Karakteristik Fisik Campuran

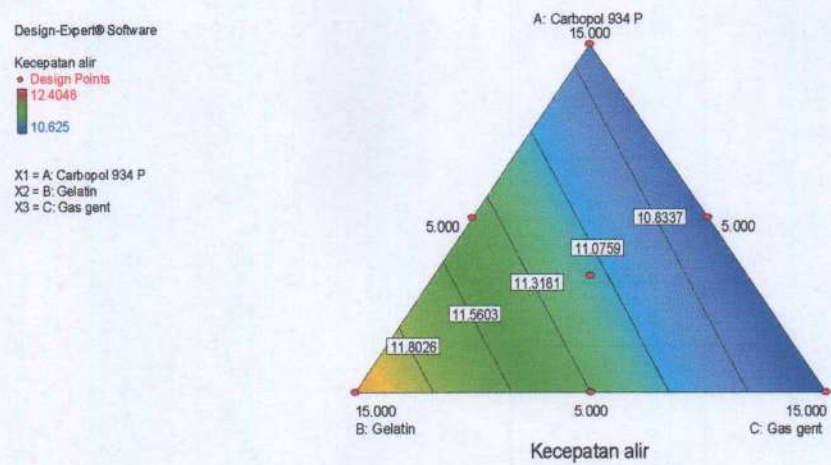
Tabel 2. Hasil uji karakteristik fisik campuran

Formula	Kecepatan alir (g/detik)	Kandungan Lembab (%)
I	10,78±0,19	2,27±0,15
II	12,40±0,98	2,10±0,17
III	10,66±0,32	3,47±0,17
IV	10,78±0,29	2,57±0,08
V	10,64±0,37	3,88±0,20
VI	10,63±0,36	3,27±0,08
VII	12,02±0,63	2,90±0,09

3.2.1 Kecepatan Alir

Berdasarkan Tabel 2 dan Gambar 11 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *gas generating* dan *Carbopol 934P*, maka semakin rendah kecepatan alirnya. Kecepatan alir yang rendah disebabkan karena kandungan lembab granul besar, sehingga gesekan antara granul dengan corong alir juga besar dan menyebabkan gaya kohesi antar partikel akan lebih besar dari gaya gravitasinyadan granul tersebut tidak dapat mengalir bebas. Konsentrasi gelatin yang tinggi dapat memperbaiki waktu alir. Hal tersebut dikarenakan gelatin memiliki sifat sebagai pengikat dan membentuk massa tablet seperti butiran-butiran. Dikatakan baik bila waktu yang diperlukan 100 g granul untuk mengalir

tidak lebih dari 10 detik atau kecepatan alirnya lebih dari 10 g/detik (Stanifort, 2002). Berdasarkan data semua formula memenuhi persyaratan kecepatan alir.

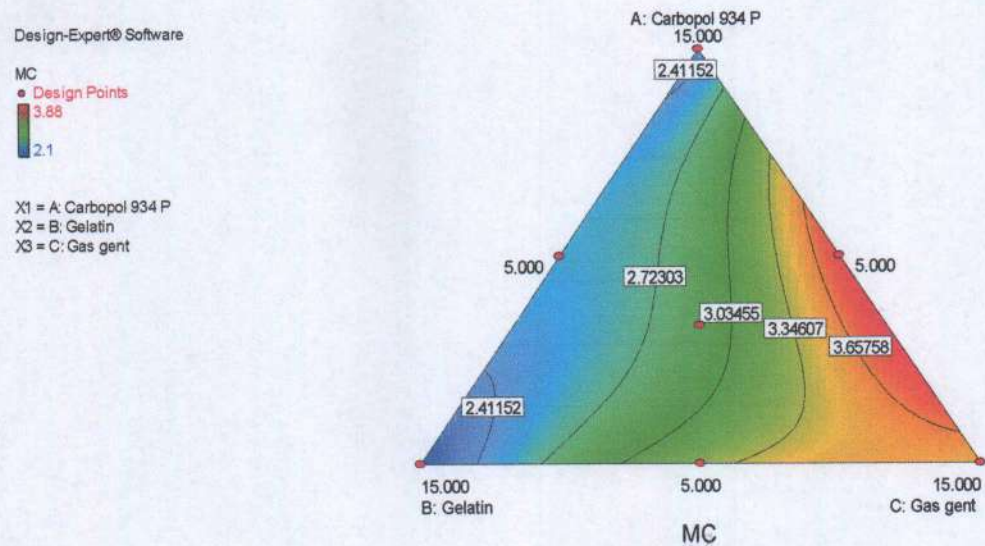


Gambar 11.Contour plot kecepatan alir campuran

Tabel 3. Persamaan berdasarkan Design Expert

Respon	Persamaan
Kecepatan Alir	$Y=10,78 X_a + 12,40 X_b + 10,66 X_c - 3,26 X_{ab} - 0,34 X_{ac} - 3,63 X_{bc} + 41,60 X_{abc}$
MC	$Y=2,27 X_a + 2,10 X_b + 3,47 X_c + 1,54 X_{ab} + 4,04 X_{ac} + 1,94 X_{bc} - 14,82 X_{abc}$
Kekerasan	$Y=4,65 X_a + 4,88 X_b + 3,58 X_c + 5,54 X_{ab} + 0,18 X_{ac} - 1,40 X_{bc} - 14,04 X_{abc}$
Kerapuhan	$Y=0,45 X_a + 0,35 X_b + 0,86 X_c - 0,88 X_{ab} - 0,34 X_{ac} - 0,02 X_{bc} + 1,74 X_{abc}$
DE	$Y=53,84 X_a + 54,24 X_b + 67,09 X_c - 27,92 X_{ab} + 20,66 X_{ac} + 21,14 X_{bc} - 233,61 X_{abc}$
FLT	$Y=322,79 X_a + 232,14 X_b + 124,20 X_c - 1081,07 X_{ab} - 889,98 X_{ac} - 693,88 X_{bc} + 1947,59 X_{abc}$
Kekuatan mucoadhesif	$Y=0,14 X_a + 0,10 X_b + 0,026 X_c + 0,36 X_{ab} - 0,033 X_{ac} - 0,025 X_{bc} - 0,026 X_{abc}$

3.2.2 Moisture Content (MC)



Gambar 12. Contour plot Moisture Content (MC) campuran

Berdasarkan Tabel 3 dan Gambar 12 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *gas generating* dan *Carbopol 934P* yang digunakan akan menghasilkan kandungan lembab yang semakin besar. Hal tersebut dikarenakan sifat masing masing bahan tersebut adalah higroskopis, sehingga dapat menyerap air yang menyebabkan kadar MC tinggi. Berdasarkan hasil uji kandungan lembab granul dapat terlihat bahwa kadar lembab masing-masing formula sesuai dengan persyaratan kadar lembab granul yaitu 2-4% (Lachman, dkk., 1994).

3.3 Pengujian Karakteristik Fisik Tablet

Tabel 4. Hasil uji karakteristik fisik tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin

Karakteristik Fisik	Formula						
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI	F VII
Bobot rata-rata(mg)	195,21±3,73	194,57±2,93	202,69±3,61	198,60±3,78	198±3,59	199,93±3,50	204,68±3,08
CV Keseragaman bobot (%)	1,91	1,50	1,78	1,91	1,81	1,75	1,52
Kekerasan (kg/cm ²)	4,65 ± 0,82	4,89 ± 0,87	3,58 ± 0,68	6,15 ± 1,45	4,16 ± 0,60	3,88 ± 0,41	4,32 ± 0,44
Kerapuhan(%)	0,42 ± 0,14	0,35 ± 0,17	0,86 ± 0,03	0,19 ± 0,06	0,57 ± 0,07	0,60 ± 0,04	0,48 ± 0,05
Floating lag time (detik)	332,79 ± 3,07	232,14 ± 2,52	124,20 ± 3,33	12,20 ± 3,65	6,00 ± 1,89	4,70 ± 0,92	5,74 ± 1,53
Total floating time (jam)	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24
Kandungan obat (%)	103,36 ± 2,27	102,71±1,51	102,75±1,14	101,44±2,16	101,14±1,27	101,60 ± 0,85	101,03 ± 0,67
CV (%)	2,19	1,47	1,11	2,13	1,26	0,84	0,66

Kadar Terdisolusi 360 (%)	49,82 ± 3,96	53,86 ± 2,20	64,06 ± 0,70	46,43 ± 3,68	61,87 ± 1,36	61,02 ± 2,69	45,98 ± 1,63
Daya Mucoadhesieve(N)	0,1431± 8,46x10 ⁻³	0,0996± 3,52x10 ⁻³	0,0262± 1,21x10 ⁻³	0,2125± 0,06	0,0763± 8,84x10 ⁻⁴	0,0567± 9,74x10 ⁻⁴	0,1226± 1,11x10 ⁻³

3.4 Parameter Optimasi

Formula optimum harus memenuhi persyaratan uji yang dilakukan, baik uji karakteristik fisik granul dan tablet, *floating lag time*, daya *mucoadhesieve* dan disolusi (C₃₆₀). Karakteristik fisik granul yang diuji adalah kandungan lembab dan kecepatan alir, sedangkan karakteristik fisik tablet yang diuji meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, *total floating time*, daya *mucoadhesieve* dan disolusi (C₃₆₀). Karakteristik fisik tablet yang dijadikan parameter optimum adalah kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, *mucoadhesieve* dan disolusi (C₃₆₀).

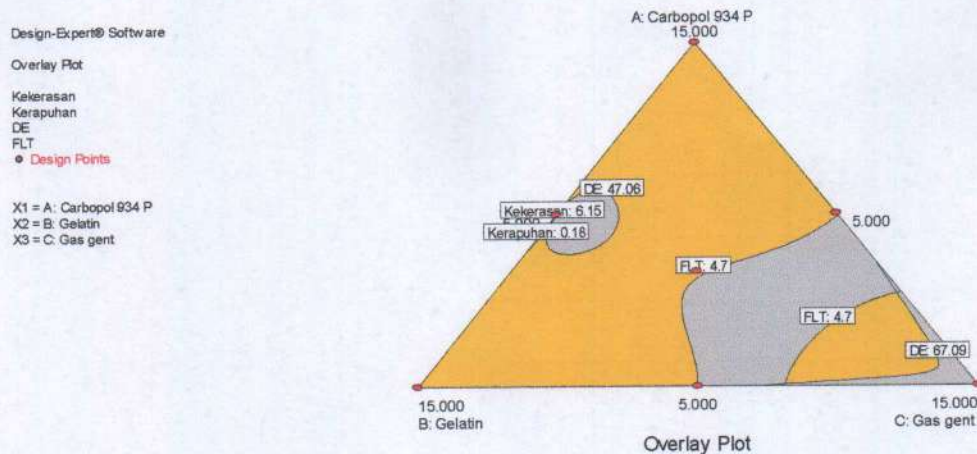
3.4.1 Penentuan Formula Optimum

Tabel 5. Penentuan formula optimum

Parameter optimasi	Goal	Batas bawah	Batas atas	Bobot
Kecepatan alir (g/det)	<i>Is in range</i>	10,62	12,41	+++
MC (%)	<i>Is in range</i>	2,1	3,88	+++
Kekerasan (Kg/cm ²)	<i>Target 4,87</i>	3,58	6,15	+++
Kerapuhan (%)	<i>Target 0,5</i>	0,18	0,86	+++
<i>Floating lagtime</i> (detik)	<i>Target 168,75</i>	4,7	332,79	+++
Daya adhesif (N)	<i>Is in range</i>	0,0262	0,2125	+++
Disolusi C ₃₆₀ (%)	<i>Target 57,08</i>	55	67,09	+++

Untuk mencari formula optimum maka dibuat *superimposed contour plot* dengan menggabungkan masing-masing *contour plot*. Berdasarkan Gambar 13 diketahui bahwa daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin dengan respon yang diinginkan. Berdasarkan program *Design Expert* dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum dengan prediksi hasil secara teoritis. Titik yang terpilih adalah titik dengan konsentrasi *Carbopol* 934P 12,02%, Gelatin 5%, dan *gas generating* 7,98%. Pada titik tersebut diperoleh kecepatan alir 10,70 g/det,

MC 3,01%, kekerasan sebesar 4,56 kg/cm², kerapuhan sebesar 0,50 %, *floating lag time* sebesar 100,233 detik, daya *mucoadhesieve* 0,1011 N, dan kadar disolusi (C₃₆₀) sebesar 57,07%.



Gambar 13. *Superimposed Contour plot tablet floating-mucoadhesieve nifedipin*

Berdasarkan formula yang didapatkan dari persamaan Design Expert kemudian dibuat percobaan. Data yang diperoleh berdasarkan persamaan dan percobaan kemudian diuji menggunakan *T-test*.

Table 6. *T-Test Between Design Expert and Trial Result*

Parameter	Trial	Theoretical (Design Expert)	Significant
Moisture Content (%)	3,00	3,01	>0.05
Flow rate	10,51	10,70	>0.05
Hardness (Kg/cm ²)	4,51	4,56	>0.05
Friability (%)	0,48	0,50	>0.05
Floating lag time (sec)	100,20	100,23	>0.05
Disolusi (C ₃₆₀) (%)	58,10	57,07	>0.05
Mucoadhesieve power (N)	0,1011	0,1011	>0.05

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2001, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif*. Desain Bentuk Sediaan Obat, ITB, Bandung
- Ahuja, A.R.K., Khar. dan Ali J. 1997, Mucoadhesive Drug Delivery System, *Drug Delivery International Pharmacy*, **23** (5): 489 -515.

- Allen, L.V. 2002, *Secundum Artem: Compounding Gel, Current and Practical Compounding Information for the Pharmacist*, **4** (5): 1-6.
- Amit, J.K., Rammulrajsinh, R., Sonali, D., Kinal, P. dan Pradeep, A. 2011, Hydrodynamically Balanced Systems (HBS): Innovative Approach of Gastroretention: A Review, *International Journal of PharmTech Research*, **3** (3): 1495-1508.
- Andrews, G.P., Lavery, T.P. dan Jones, D.S. 2008, Mucoadhesive Polymeric Platform for Controlled Drug Delivery, *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **71** (3): 505-523.
- Anil, K., Singla, Manish, C. dan Amarijit, S. 2000. Potential Application of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System : A Review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **26** (9), 913 -924.
- Ansel, H.C. 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi IV, Universitas Indonesia, Jakarta
- Anwar, E., Putri, K.S.S., dan Surini, S. 2011, Novel Exipient for Matrix Floating Tablet Containing Nile Tilapia Gelatin, Chitosan, and Cellulose Derivate, *Journal Medical Sciences*, **11** (4): 203-207.
- Berner, B. dan Shojaei, H.A. 2006, Gastricretentive Dosage Form. Dalam Xiaoling Li dan J Bhaskara (eds). *Design of Controlled Release Drug Delivery System*, The McGraw Hill Companies Inc, United States of America.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application*, 3rd Edition, Marcel Dekker Inc, New York.
- Borase, C.B. 2012, Floating Systems for Oral Controlled Release Drug Delivery, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **4** (2): 1-13.
- Cai, T., Zhu, L. dan Yu, L. 2011, Crystallization of Organic Glasses: Effects of Polymer Additives on Bulk and Surface Crystal Growth in Amorphous Nifedipine, *Pharmaceutical Research*. **28** (10): 2458-2466.
- Chawla, G., Gupta, P., Koradadia, V. dan Bansal, A.K. 2003, Gastroretention: A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption, *Pharmaceutical Technology*, 50-60, <http://www.pharmtech.com>.
- Chowdary, K.P.R. dan Kamalakara. 2002, Sustained Release of Nifedipin from Mucoadhesive Tablets of its Solid Dispersion in HPMC an HPC, *Indian Drug Manufacture's Assosiation*, **39** (4): 225-229.
- Chowdary, K.P.R. dan Kamalakara. 2003, Controlled Release of Nifedipin from Mucoadhesive Tablets of its Inclusion Complexes with Beta-Cyclodextrin, *Pharmazie*, **58** (10): 721-725.
- Collet, J. dan Moreton, C. 2002, Modified Release Per Oral Dosage Form, dalam Aulton, M.E (Eds), *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Dehghan, M.H.G. dan Khan, F.N. 2009, Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Patent Perspective, *International Journal of Health Research*, **2**(1): 23-44.
- Departemen Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Desphande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H. dan Malick, A.W. 1996, Controlled Release Drug Delivery Sistem for Prolonged Gastric Residence: An Overviews, *Drug Dev. Ind. Pharm*, **22** (6): 531 – 539.
- Durig, T. dan Fassih, R. 1997, Mechanistic Evaluation of Binary Effects of Magnesium Stearate and Talc as Dissolution Retardants at 85% Drug Loading in an Experimental Extended-Release Formulation, *J. Pharm. Sci*, Vol. **86**, No. **10**, 1-7
- El-Badry, M., Fetih, G., dan Fathy, M., 2009, Improvement of Solubility and Dissolution Rate of Indomethacin by Solid Dispersions in Gelucire 50/13 and PEG 4000, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **17**: 217-225.
- Friedrich H, dan Nada A. 2005. Solid State and Dissolution Rate Characterization of Co-Ground Mixtures of Nifedipine and Hydrophilic Carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **31**(8):719–728
- Gohel, M.C., Mehta, P.R., Dave, R.K. dan Bariya, N.H. 2004, A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System, *Dissolution Technologies*, **11** (4): 22-26.
- Grundy, J.S., Kherani, R. dan Foster, R.T. 1994, Photostability Determination of Commercially Available Nifedipine Oral Dosage Formulations, *Journal of Pharmaceutical dan Biomedical Analysis*, **12** (12): 1529-1535.
- Guo, Y. dkk. 2007, Determination of Nifedipine in Human Plasma and Its Use in Bioequivalence Study, *International Journal of Pharmaceutics*, **341** (1-2): 91- 96.
- Gutowski, I. 2008. The Effect of pH and Concentration on the Rheology of Karbopol Gels. *Thesis*. Canada: Simon Fraser University.
- Huber, L. 2003, Pharmaceutical Process Validation, dalam *Validation of Analytical Methods and Processes*, 3rd editions., p 12-15, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., Waldbronn.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S., dan Marchaban. 2015. Investigation of Nifedipine Solid Dispersion with Solvent PVP K-30. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **7** (4): 389-392.
- Indrawati, T., Agoes, G., Yulianah, E. dan Cahyati, Y. 2005, Uji Daya Lekat Beberapa Mukoadhesif In Vitro Beberapa Exipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya Pada Lambung dan Usus Tikus, *Jurnal Matematika dan Sains*, **10** (2): 45 – 51.
- Indrawati, T. 2005, Pengembangan Sediaan Mukoadhesif menggunakan Glibenklamida sebagai Model Zat Aktif, *Disertasi Doktor*, Jurusan Farmasi, ITB, Bandung
- Jana., Gandhi., Sen. dan Basu. 2011, Natural Polymers and Their Application dalam Drug Delivery and Biomedical Field, *Journal Pharmaceutical Sciences and Technology*, **1** (1): 16-27.
- Kale, M.T., Maniyar, A.H., Patil, R.M., Akarte, A.M. dan Baviskar, D.T. 2011, Oral Floating Controlled Release Drug Delivery Systems, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **8** (2): 106-111.
- Kamath, K.R. dan Park, K. 1992, Mucosal Adhesive Preparation, In. Swarbick J and J.C Boylan (Eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol 10, Marcel Dekker, New York.

- Kapadia, P. dan Patel, H. 2013, Review on Floating Drug Delivery System, *World Journal of Pharmacological Research and Technology*, **1** (1): 31-40.
- Kataria, M.K. dan Bhandari, A. 2014. Formulation and Evaluation of Solid Dispersion for Dissolution Enhancement of Nifedipine, *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2** (3): 224-236.
- Katzung, B.G. 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi III, Volume 2, Universitas Airlangga, Surabaya: Salemba Medika.
- Kibbe, A.H. 2000, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 3th Edition, The Pharmaceutical Press. London.
- Klausener, E.A., Lavy, E., Friedman, L. dan Hoffman, A. 2003, Expandable Gastroretentive Dosage Form, *Journal of Controlled Release*, **90** (2): 143-205.
- Kohli, D.P.S. 1991, *Drug Formulations Manual*, New Delhi: Eastern Publisher.
- Lalitha, Y. dan Lakshmi, P.K. 2011, Enhancement of Nifedipine by Surface Solid Dispersion Technique, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3** (3): 41-46.
- Lieberman, H. A., Lachman, L. dan Schwartz, J.B. 1989, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*, Volume 1, New York: Marcel Dekker Inc.
- Lokhandwala H., Deshpande A., dan Deshpande S., 2013, Kinetic Modelling and Dissolution Profiles Comparison: An Overview, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, **4** (1): 728-737.
- Lowman, A. dan Peppas, N.A. 1999, Hydrogel, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol 1, A.Wiley Interscience Publication, Canada.
- Mallick, S., Gupta, B.K. dan Ghosal, S.K. 2000, Assesment of Bioavailability of Experimental Controlled Release Microcapsule of Nifedipine, *Biopharmacy*, **57** (3): 175-180.
- Mandowara, S., Sharma, S. K., Jaimini, M. dan Singh, B. 2014, Formulation and In Vitro Evaluation of Floating Tablets of Ranitidine HCl Using Different Polymers, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3** (2): 2495-2502.
- Martin, A.P., Bustamante, A.H.C. dan Chun. 2011, *Physical Pharmacy. Phisical Chemical Principles In The Pharmaceutical Science*, 6nd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Metia, P.K. dan Bandyopadhyay, A.K. 2007. In Vitro Evaluation of Novel Mucoadhesive Buccal Tablet of Oxytocin Prepared with Diospyros Peregrina Fruits Mucilages, *The Pharmaceutical Society of Japan*, **128** (4): 603-609.
- Miller, J.C. dan Miller, J.N. 1988, *Statistics for Analytical Chemistry*, 2nd edition, p 109-120, John Wiley dan Sons, New York.
- Moes, A.J. 2003, Gastric Retention System for Oral Drug Delivery System, *Business Briefing Pharmatech*, 157-316.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D. dan Widdop, B. 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4th Edition. Pharmaceutical Press, London.
- Nainar, S., Rajiah, K., Angamuthu, S., Prabakaran, D. dan Kasibhatta, R. 2012, Biopharmaceutical Classification System in *Invitro/In-vivo* Correlation:

- Concept and Development Strategies in Drug Delivery, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **11** (2): 319-329.
- Nurjayanti, I. 2008, Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Nifedipin dengan Sistem matrik Hidroksipropil Metilselulosa, Etil Selulosa dan Laktosa, *Tesis*, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.
- Parrott, E.L. 1971, *Pharmaceutical Technology: Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Edition Minneapolis: Burgess Publishing Company, Halaman 60-63.
- Patel, B., Patel, P., Bhosale, A., Hardikar, S., Mutha, S., dan Chaulang, G. 2009. Evaluation of Tamarind Seed Polysaccharide (TSP) as a Mucoadhesive and Sustained Release Component of Nifedipine Buccoadhesive Tablet & Comparison with HPMC and Na CMC. *International Journal of PharmTech Research*. **1** (3): 403-410.
- Ramachandran, R., dan Shanmughavel, P. 2010, Preparation and Characterization of Biopolymeric Nanoparticles Used in Drug Delivery, *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, **47**: 56-59.
- Ravindran, C.A. 2011, Importance of *In vitro In vivo* Studies in Pharmaceutical Formulation Development, *Der Pharmacia Sinica*, **2** (4): 218-240.
- Rhodes, 1992, *Nifedipin Containing Pharmaceutical Composition and Process for The Preparation Thereof*, Patent Number US 5145683 A.
- Ritschel, W.A. dan Kearns, G.L. 2004, *Handbook of Pharmacokinetics Including Clinical Application*, 6th Edition. American Pharmacist Association Washington DC. United States of America.
- Rocca, J.G., Omidin, H. dan Shah, K. 2003, Progresses in Gastro Drug Delivery Systems, *Business Briefing Pharmatech*, 152, <http://www.touchbriefings.com>.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient, Sixth Edition*. Washington DC: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacist Association.
- Schug, B.S., Brendel, E., Wolfa, D., Wonnemann, M., Wargenau, M. dan Blume, H.H. 2002, Formulation-Dependent Food Effects Demonstrated for Nifedipine Modified-Release Preparations Marketed in the European Union, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **15**: 279-285.
- Shah, S.H., Patel, J.K. and Patel, N.V. 2009, Stomach Specific Floating Drug Delivery System: A Review, *International Journal of PharmTech Research*, **1** (3): 623-633.
- Shargel, L dan Yu, A.B.C. 2004, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th Edition, Appleton and Lauge, New York.
- Sharma, M. dan Kohli, S. 2012, Floating Drug Delivery of Antidiabetic Drugs: An Overview, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, **3** (4): 456-471.
- Shashank, C., Prabha, K., Sunil, S. dan Kumari, A. V. 2013, Approaches to Increase the Gastric Residence Time: Floating Drug Delivery System- A Review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **6** (3): 1-9.

- Shidaye, S.S., Kulkarm, A.S., Sutar, S.B. dan Kada, V.J. 2009, Sustained Release Floating Drug Delivery System of In-Situ Gelling Suspension of Cinnarizine, *Journal of Pharmacy Research*, **2** (3): 449-456.
- Shintani, H. 2012, Studies for Validation Analysis towards Pharmacokinetic and Bio Equivalency of Drugs in Biological Fluids, *Pharmaceutica Analytica Acta*, S11:e001. doi:10.4172/2153-2435.S11-e001, Japan.
- Singh, S., Baghel, R. S. dan Yadav, L. 2011, A Review on Solid Dispersion, *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, **2** (9): 1078-1095.
- Sinko, P.J., dan Singh, H. (eds) 2011, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 6th Edition. Lippincott Williams dan Wilkins a Wolters Kluwer Business Philadelphia.
- Siregar, C.J.P. dan Wikarsa, S. 2008, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*, Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Sreekanth, S.K., Palanichamy, S., Sekharan, T.R. dan Thirupathi, A.T. 2010, Formulation and Evaluation Studies of Floating Matrix Tablets of Nifedipine, *International Journal of Pharmacy and Bio Sciences*, **6** (2): 1-8.
- Srinarong, P., Kouwen, S., Visser, M.R., Hinrichs, W.L.L.J. dan Frijlink, H.W. 2009, Effect of Drug-Carrier Interaction on The Dissolution Behavior of Solid Dispersion Tablets, *Pharmaceutical Development and Technology*, **1**: 1-9.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale The Complete drug Referens*, 36th Ed., Pharmaceutical Press. London, 135
- Tripathi, G.K. dan Singh, S. 2011, Formulation and In Vitro Evaluation of pH Sensitive Oil Entrapped Buoyant Beads of Amoxicillin, *International Journal of Drug Delivery*, **3** (1):
- Tripathy, M., Suhaime, I.K., Mohamed, M.S. dan Majeed, A.B.A. 2012, The Pharmaceutical Application of Carbomer, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2** (2): 3-15.
- United States Pharmacopeial, 2007, *The United States Pharmacopeial Convention*, 30rd Edition, United States of America.
- Varshosaz, J. dan Dehghan, Z. 2002, Development and Charaterization of Buccoadhesive Nifedipine Tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **54**: 135-141.
- Vikaas, B. dan Arun, N. 2012, Biopharmaceutical Classification System (BCS): Future Status and Prospective, *International Research Journal of Pharmacy*, **3** (9): 8-11.
- Vishakha, K., Kishor, B. dan Sudha, R S. 2012, Natural Polymers – A Comprehensive Review, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, **3** (4): 1597-1613.