



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CHITOSAN*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE GLICLAZIDE* METODE
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Oleh
Renysasi Maria Ulfa
NIM 102210101037**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CHITOSAN*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE GLICLAZIDE* METODE
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Renysasi Maria Ulfa
NIM 102210101037**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang selalu memberikan berkah dan rahmatNya kepada saya dan seluruh umat manusia.
2. Ibu Sri Wahyuni dan Bapak Moh. Amin Rais yang telah memberikan doa, kasih sayang, perhatian dan pengorbanan selama ini.
3. Daman Huri dan Faisol Akbar yang selalu memberikan semangat dan doa
4. Pahlawan tanpa tanda jasa “Guru-guru SDN Semboro 1, SMPN 1 Semboro (SMPN 4 Tanggul), SMF Jember dan pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember”, yang telah memberikan ilmu yang sangat berguna dengan penuh kesabaran.
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

“Lebih baik sedikit bicara dan terus berkarya”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Renysasi Maria Ulfa

NIM : 102210101037

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive Gliclazide* Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan di instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 20 Juli 2015

Yang menyatakan,

Renysasi Maria Ulfa

102210101037

SKRIPSI

**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CHITOSAN*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE GLICLAZIDE* METODE
DESAIN FAKTORIAL**

Oleh:

Renysasi Maria Ulfa

NIM 102210101037

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive Gliclazide* Metode Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Selasa
Tanggal : 29 Juli 2015
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt
NIP 197910032003122001

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt
NIP197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP 198401242008011001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive Gliclazide* Metode Desain Faktorial ; Renysasi Maria Ulfa, 102210101037; 2015: 81 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Gliclazide merupakan salah satu obat antidiabetik oral yang memiliki perbedaan dosis antara dosis konvensional dan dosis *sustained release*. Dosis konvensional *gliclazide* yaitu 80-320 mg/hari sedangkan dosis *sustained releasenya* yaitu 30-120 mg/hari (APA, 2009) sehingga pembuatan sediaan *sustained release* dari *gliclazide* akan menguntungkan pasien baik dari segi biaya maupun dari segi keamanan. Salah satu pendekatan untuk membuat sediaan *sustained release* yaitu *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) karena bahan aktif mudah diabsorpsi pada saluran pencernaan. GRDDS dapat dilakukan dengan berbagai macam pendekatan seperti densitas atau ukuran yang pada dasarnya masih memiliki kekurangan, oleh karena itu diperlukan kombinasi sistem (*Floating-Mucoadhesive*) untuk menutupi kekurangan tersebut agar diperoleh absorpsi obat yang maksimal. *Floating* atau sistem densitas rendah memanfaatkan isi cairan lambung untuk mengapung sedangkan *mucoadhesive* memanfaatkan mukosa epitel lambung untuk melekat dengan tujuan retensi di lambung.

HPMC K4M dipilih sebagai polimer *floating* karena mampu membantu mengapungkan partikel obat dan juga dapat membuat densitas tablet menjadi lebih rendah daripada cairan lambung sehingga tablet dapat mengapung dan melepaskan obat secara terkontrol. *Chitosan* dipilih sebagai polimer *mucoadhesive* karena chitosan merupakan polimer hidrofilik kationik yang memiliki sifat *mucoadhesive* baik yang tidak beracun, biokompatibel, dan biodegradabel

Sistem *floating* yang digunakan yaitu *effervescent system*. Rincian hasil uji *floating lag time* yaitu $F4 > F2 > F3 > F1$ dengan nilai $F1$ tercepat dan nilai $F4$ terbesar (paling lambat). Nilai respon dari efek faktor polimer HPMC K4M sebagai polimer tunggal $(+77, 25) > \textit{chitosan} (+68,25) > \textit{interaksi} (+34,75)$. Nilai

positif mengindikasikan terjadinya proses *floating lag time* melambat. Semakin besar nilai positifnya maka proses *floating lag time* semakin lama. Nilai respon dari efek faktor menunjukkan interaksi polimer antara HPMC dan *chitosan* lebih dominan dalam mempercepat *floating lag time* karena nilai respon *floating lag time* paling kecil jika dibandingkan efek faktor tunggal HPMC dan *chitosan*. Sementara untuk hasil uji *floating duration time* tidak terdapat perbedaan respon signifikan yaitu semua formula memenuhi kriteria selama 12 jam.

Pada pengujian *mucoadhesive* diperoleh rincian hasil uji yaitu $F3 > F4 > F1 > F2$ dengan nilai $F3$ terbesar. Peningkatan konsentrasi *chitosan* menghasilkan peningkatan kekuatan *mucoadhesive* dengan efek terbesar ditunjukkan *chitosan* (+44,135) > interaksinya (-16,795) > HPMC K4M (-27,335). Hal ini terjadi karena *chitosan* merupakan polimer kationik yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih baik dibandingkan golongan *non ionic* (contohnya HPMC). Analisis respon optimum menunjukkan $F1$ dan $F2$ tidak memenuhi rentang 50 gram – 100 gram.

Profil pelepasan obat DE_{720} memberikan hasil dengan rincian $F3 > F1 > F4 > F2$. Peningkatan konsentrasi polimer baik HPMC K4M memberikan pelepasan obat yang minimum dengan efek faktor *chitosan* (+12,636) > interaksi (+3,744) > HPMC K4M (-38,673). Nilai negatif yang semakin besar menunjukkan semakin sulitnya obat untuk dilepaskan. Pelepasan obat dari sistem HPMC K4M menjadi lebih lambat karena adanya kandungan viskositas HPMC K4M yang tinggi sehingga dapat mempengaruhi pelepasan obat menjadi lebih lambat. Analisis respon optimum menunjukkan hanya $F4$ yang memenuhi rentang 49,72%-60,42%.

Penentuan daerah optimum dilakukan dengan menggabungkan *overlay plot* dari ketiga respon (*overlay plot super-imposed*). Hasil yang diperoleh yaitu jumlah HPMC K4M 120,944 -144,751 mg sedangkan jumlah *chitosan* 55,095 – 74,142 mg.. Dari analisis *software* diperoleh 99 macam komposisi HPMC K4M dan *chitosan* yang dapat memberikan respon optimum.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Gliclazide Metode Desain Faktorial” untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini terutama kepada:

1. Ibu Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
2. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang telah membantu meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
3. Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan waktu, masukan, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran dan bimbingannya.
5. Bapak dan Ibu dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama belajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. PT. Dixa Medica yang memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
7. Ibu Itus dan Mbak Titin selaku laboran laboratorium farmasetika atas bimbingan dan kesabarannya selama penelitian ini.
8. Orang tuaku tercinta Bapak Moh. Amin Rais dan Ibu Sri Wahyuni yang selalu memberikan doa, motivasi, dan mencurahkan kasih sayangnya.
9. Abangku tercinta Daman yang selalu memberikan motivasi dan semangat serta adikku tersayang Faisol yang selalu memberikan dukungan, doa, dan energi positif untuk dapat terselesaikannya penelitian ini

10. Sahabat dan teman kerja penelitian Dewi, Eva, Sintia, dan teman-teman laboratorium farmasetika yang selalu memberi semangat dan dorongan selama penelitian ini.
11. Teman-teman peneliti tablet Agil, Bella, Rina, Debby, Tira, Nina, mbak Windy yang selalu memberikan saran, nasehat dan dorongan semangat selama penelitian ini;
12. Sahabatku mbak Lesti, mbak Rike, Riska, Nuha, Eka, mbak Rosi, Leli, Novita, Sizuka, yang selalu mengingatkan ketika salah
13. Sahabatku SMA: Uniati, Amel, Tamara, Dane, Desi, Nita, Tya, Retno, Dini (Almh), Susmiati, Nofa, Ningsih, Ema, mb Caca.
14. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2010 (FARMAKEPO) dan KKN 51 Seputih atas kerja sama dan persahabatan selama ini.
15. Seluruh karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tidak dapat disebutkan satu-persatu

Hanya ucapan terima kasih yang dapat diucapkan oleh penulis atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, Juli 2015

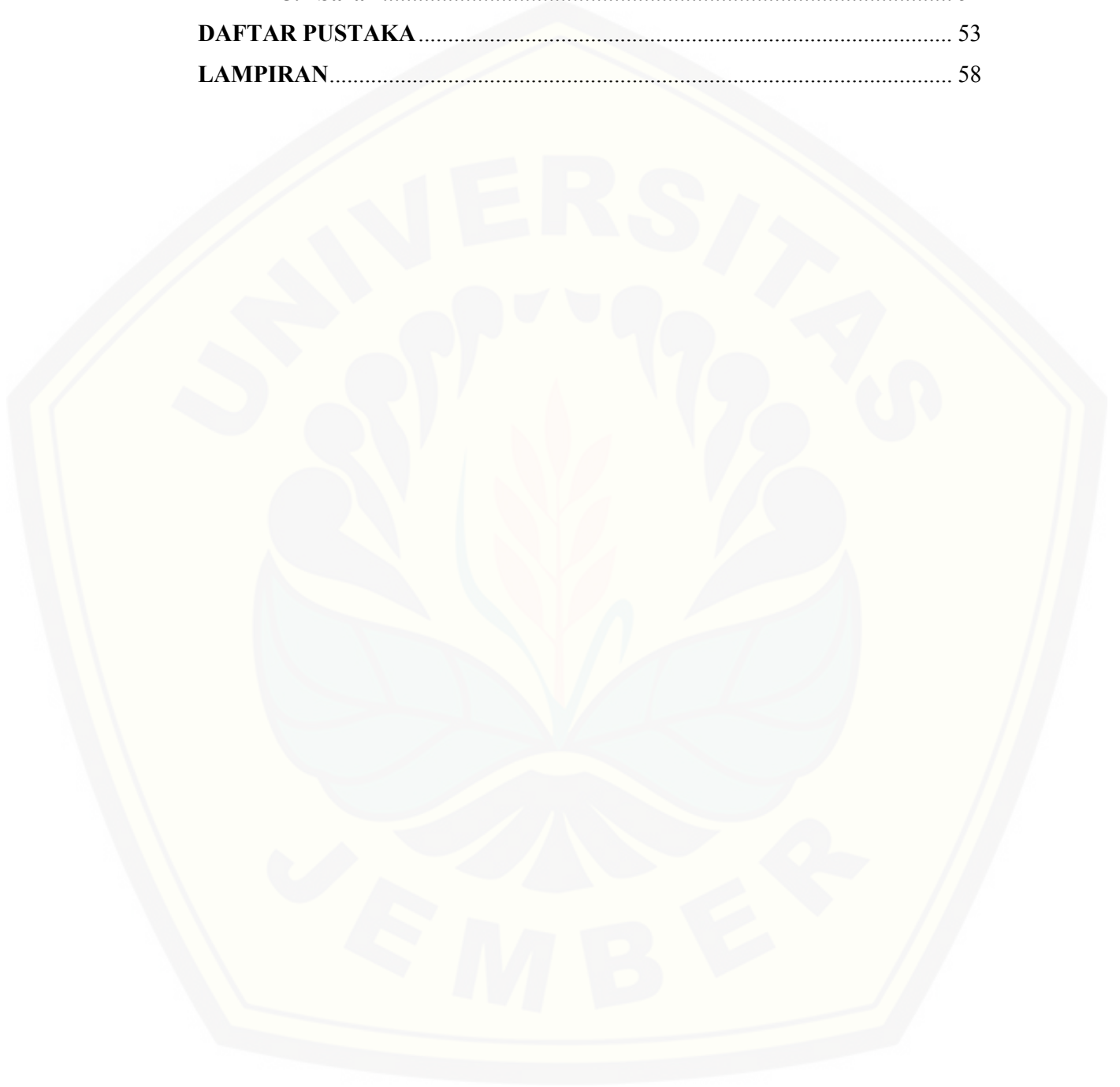
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Lambung	5
2.2 Tinjauan <i>Gastroretentive Drug Delivery Systems</i> (GRDDS)	7
2.3 Tinjauan Tentang Sistem <i>Floating</i>	10
2.3.1 Tinjauan Tentang Sistem <i>Effervescent</i>	11
2.4 Tinjauan Tentang Sistem <i>Mucoadhesive</i>	11
2.5 Tinjauan Tentang <i>Gliclazide</i>	13
2.6 <i>Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)</i>	13
2.7 <i>Chitosan</i>	14
2.8 Metode Cetak Langsung	15
2.9 Desain Faktorial	16

BAB 3. METODE PENELITIAN	17
3.1 Rancangan Penelitian	17
3.2 Bahan Penelitian	18
3.3 Alat Penelitian	18
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.5 Prosedur Penelitian	18
3.5.1 Penentuan Dosis	18
3.5.2 Formula	19
3.5.3 Pembuatan Campuran Serbuk	21
3.5.4 Evaluasi Campuran Serbuk	21
3.5.5 Pencetakan Tablet	23
3.5.6 Evaluasi Tablet	23
3.5.7 Analisis Data	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Pembuatan Campuran Serbuk	31
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	31
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat alir	31
4.2.2 Hasil Pengujian Keseragaman <i>Gliclazide</i>	32
4.3 Hasil Pencetakan Tablet	34
4.4 Hasil Evaluasi Tablet	34
4.4.1 Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet	34
4.4.2 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan	35
4.5 Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	35
4.6 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	38
4.7 Hasil Pengujian Disolusi Tablet <i>Sustained-Release</i> <i>Gliclazide</i>	42
4.7.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	42
4.7.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku <i>Gliclaazide</i>	43
4.7.3 Hasil Uji Disolusi <i>Gliclazide</i> dari Tablet	43
4.7.4 Penentuan Parameter Disolusi DE ₇₂₀	44
4.8 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan <i>Gliclazide</i> dari Tablet	47

4.9 Hasil Penentuan Daerah Optimum	50
BAB 5. PENUTUP	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	58



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Lambung	5
2.2 Proses Pergerakan pada Jalur <i>Gastrointestinal</i>	6
2.3 Obat melepas dari sistem <i>effervescent</i>	10
2.4 Struktur <i>Gliclazide</i>	12
2.5 Struktur HPMC	13
2.6 Struktur <i>Chitosan</i>	14
3.1 Skema langkah kerja penelitian	17
4.1 Spektra serapan larutan <i>gliclazide</i> 15,15 ppm dalam larutan metanol dan HCl 0,1 N pH 1,2	32
4.2 Kurva baku <i>gliclazide</i> dalam pelarut metanol dan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 ...	33
4.3 <i>Response surface floating lag time</i>	38
4.4 <i>Response surface</i> dan <i>overlay plot</i> kekuatan <i>mucoadhesive</i>	41
4.5 Spektra serapan larutan <i>gliclazide</i> 15,06 ppm dalam pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2.....	42
4.6 Kurva baku <i>gliclazide</i> dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2	43
4.7 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula.....	44
4.8 <i>Response surface</i> dan <i>overlay plot</i> DE ₇₂₀	47
4.9 Profil kinetika pelepasan orde nol keempat formula	48
4.10 Profil kinetika pelepasan orde satu keempat formula	49
4.11 Profil kinetika pelepasan model <i>Higuchi</i>	49
4.12 <i>Overlay plot</i> daerah optimum	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	20
3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial	20
3.3 Susunan formula	21
3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir.....	22
3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir	22
4.1 Hasil pengujian sifat alir	32
4.2 Keseragaman kandungan <i>gliclazide</i> dalam campuran serbuk.....	33
4.3 Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet	34
4.4 Hasil pengujian keseragaman kandungan <i>gliclazide</i> dalam campuran tablet.....	35
4.5 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	36
4.6 Nilai efek faktor HPMC K4M, <i>chitosan</i> , dan interaksi keduanya terhadap respon <i>floating lag time</i>	37
4.7 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	39
4.8 Nilai efek faktor HPMC K4M, <i>chitosan</i> , dan interaksi keduanya terhadap respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	40
4.9 Hasil penentuan nilai DE_{720}	45
4.10 Nilai efek faktor HPMC K4M, <i>chitosan</i> , dan interaksi keduanya terhadap respon DE_{720}	45
4.11 hasil perhitungan r dan r^2	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Bahan	58
A.1 <i>Gliclazide</i>	58
B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	59
B.1 Hasil <i>scanning</i> dan data serapan larutan <i>gliclazide</i> 15,15 ppm dalam larutan metanol dan dapar HCl pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400 nm	59
B.2 Hasil pengukuran serapan larutan <i>Gliclazide</i> dalam metanol dan dapar HCl pH 1,2	59
B.3 Tabulasi hasil pengujian keseragaman <i>gliclazide</i> dalam campuran serbuk	59
B.4 Contoh perhitungan kadar <i>gliclazide</i> dalam campuran serbuk	60
C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet Matrik	61
C.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan mekanik tablet matrik	61
C.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kandungan tablet matrik	62
C.3 Contoh perhitungan kandungan <i>Gliclazide</i> dalam tablet	63
D. Hasil Evaluasi Sifat Gastroretentive Tablet <i>Gliclazide</i>	63
D.1 Tabulasi hasil pengujian kemampuan floating	63
D.2 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	64
E. Hasil Pengujian Pelepasan <i>Gliclazide</i>	64
E.1 Hasil pengukuran serapan larutan <i>Gliclazide</i> dalam dapar HCl pH 1,2..	64
E.2 Hasil <i>scanning</i> serapan dan data serapan larutan <i>gliclazide</i> 15,06 ppm dalam pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400 nm	64
E.3 Tabulasi hasil serapan <i>Gliclazide</i>	65
E.4 Tabulasi hasil penentuan persen pelepasan <i>Gliclazide</i>	67
E.5 Contoh perhitungan persen pelepasan <i>gliclazide</i>	69
E.6 Tabulasi hasil penentun DE_{720}	70
E.7 Contoh perhitungan DE_{720}	72
F. Hasil Analisis <i>Design Expert</i>	73

F.1 Hasil respon dan konstanta persamaan desain faktorial	73
F.2 Susunan komposisi HPMC K4M dan <i>Chitosan</i> yang memenuhi respon optimum	77
F.3 Perhitungan persyaratan DE_{720}	79
G. Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya	80
G.1 Respon <i>floating lag time</i>	80
G.2 Respon <i>floating duration time</i>	80
G.3 Respon kekutan <i>mucoadhesive</i>	81
G.4 Respon DE_{720}	81
H. Dokumentasi penelitian	82

BAB. 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013, jumlah penderita diabetes melitus (DM) di dunia mencapai 382 juta orang. Indonesia berada di peringkat ketujuh dengan angka penderita DM mencapai 8,5 juta orang di tahun 2013 dan pada 2035 diperkirakan akan bertambah menjadi 14,1 juta orang. Tiga jenis DM yang utama yaitu DM tipe 1, tipe 2 dan Diabetes Gestational, tetapi DM tipe 2 menyumbangkan 90% dari semua kasus diabetes. DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin atau defisiensi insulin, atau keduanya (ADA, 2013; IDF, 2013).

Golongan antidiabetik oral (ADO) ada 5 yang dapat digunakan untuk DM dan telah dipasarkan di Indonesia yakni golongan: sulfonilurea, meglitinid, biguanid, penghambat alfa glikosidase dan tiazolidineon. Golongan sulfonilurea sering disebut sebagai *insulin secretagogues*, kerjanya merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel beta Langerhans pankreas. Berbagai sulfonilurea mempunyai sifat kinetik berbeda, tetapi absorpsinya cukup efektif di saluran cerna. Salah satu golongan sulfonilurea yang sering digunakan adalah *gliclazide* (Gunawan, 2011). *Gliclazide* memiliki perbedaan dosis antara dosis konvensional dan dosis *sustained release*. Dosis konvensional *gliclazide* yaitu 80-320 mg/hari sedangkan dosis *sustained release*nya yaitu 30-120 mg/hari (APA, 2009) sehingga pembuatan sediaan *sustained release* dari *gliclazide* akan menguntungkan pasien baik dari segi biaya maupun dari segi keamanan pasien karena dengan dosis *sustained release* pasien dapat meminimum obat satu kali sehari dengan dosis yang lebih kecil dari dosis konvensional.

Rute obat yang sering dilakukan adalah melalui rute oral. Sebagian besar sediaan oral memiliki beberapa keterbatasan fisiologi seperti ketidakmampuan untuk menahan dan menempatkan sistem penghantaran obat yang terkontrol ke dalam bagian saluran *gastrointestinal* (GIT) yang diinginkan dengan kaitannya terhadap variabilitas pergerakan dan pengosongan lambung; waktu yang lebih

pendek dari sediaan obat dalam saluran cerna dan absorpsi yang tidak sempurna dari obat (Hajare dan Patil, 2012).

Keterbatasan-keterbatasan dari sediaan oral yang telah dikemukakan sebelumnya memicu pengembangan “*gastroretentive drug delivery systems* (GRDDS)”. Sediaan *gastroretentive* merupakan sistem penghantaran obat yang menetap di lambung untuk jangka waktu yang panjang dan memberikan ruang dan waktu yang terkontrol dari pelepasan obat. Pada dasarnya, tablet sistem *gastroretentive* akan ditahan di lambung selama beberapa jam, dan sementara itu obat secara terus-menerus terlepas dengan laju yang terkontrol pada tempat absorpsi yang terjadi di *intestine* bagian atas. Keuntungan dari sistem *gastroretentive* yaitu meningkatkan kepatuhan pasien, meningkatkan bioavailabilitas obat, meningkatkan absorpsi dari obat, pelepasan obat menjadi lebih lama dan merupakan pengobatan yang lebih baik untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek (Shep *et al.*, 2011). Sistem *gastroretentive* memiliki beberapa teknik yaitu sistem *floating*, *swelling*, *inflation* dan *adhesion* (Sharma *et al.*, 2011)

Sistem *floating* memiliki berat jenis kurang dari cairan lambung dan tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung untuk jangka waktu yang lama. Sementara itu obat terlepas secara perlahan sesuai dengan laju yang diinginkan dari sistem ini. Hasil dari sistem ini dapat meningkatkan *gastric retention time* (GRT) dan kontrol lebih baik untuk fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Garg dan Gupta, 2008). Polimer yang sering digunakan untuk pembuatan sistem ini antara lain golongan hidrokoloid seperti akasia, pektin, *chitosan*, agar, *hydroxypropyl methylcellulose* (K100M and K4M) (Shep *et al.*, 2011). HPMC K4M merupakan salah satu polimer yang digunakan untuk sistem *floating* yang dalam prosesnya dapat mengapungkan partikel obat dan juga dapat membuat densitas tablet menjadi lebih rendah daripada cairan lambung sehingga tablet dapat mengapung dan melepaskan obat secara terkontrol.

Mucoadhesive dapat didefinisikan sebagai kemampuan makromolekul biologi atau sintesis yang dapat melekat pada jaringan mukosa, seperti dalam mukosa lambung. Sistem *mucoadhesive* memberikan beberapa manfaat yaitu memperpanjang waktu tinggal obat pada tempat absorpsi obat, kontak yang terus-

menerus dengan mukosa akan meningkatkan gradien konsentrasi obat. Penerapan yang seperti itu menyebabkan bioavailabilitas obat dapat meningkat dan pemberian frekuensi dosis dapat dikurangi, hal ini akan membawa dampak kepatuhan pasien akan meningkat (Sreenivas dan Pai, 2008). Salah satu polimer yang sering digunakan untuk sistem ini yaitu *chitosan*. *Chitosan* merupakan polisakarida hidrofilik kationik yang memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik. Keuntungan dari *chitosan* yaitu tidak beracun, biokompatibel, dan biodegradabel (Behera *et al.*, 2010).

Tujuan pengkombinasian formulasi *floating-mucoadhesive* yaitu memperpanjang waktu tinggal obat di lambung dan juga bentuk sediaan *floating-mucoadhesive* meningkatkan bioavailabilitas oral serta efek lokal (Nangude *et al.*, 2012). Pengkombinasian ini diharapkan mampu mengatasi kelemahan masing-masing sistem pada penggunaan tunggal. Kelemahan sistem *floating* adalah adanya kemungkinan tablet menuju pilorus kemudian dikeluarkan dari lambung ketika jumlah cairan lambung sedikit. Kelemahan sistem *mucoadhesive* adalah adanya kemungkinan tablet terlepas dari mukosa akibat gerakan peristaltik lambung (Singh *et al.*, 2011).

Pada penelitian dilakukan optimasi komposisi menggunakan desain faktorial 2^n dengan variabel bebas yaitu HPMC K4M dan *chitosan* untuk mengetahui pengaruh setiap bahan maupun interaksinya terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* serta profil pelepasan *gliclazide* sehingga diharapkan dapat memberikan sifat-sifat sediaan tablet dengan pelepasan modifikasi yang memenuhi persyaratan.

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, maka akan dilakukan penelitian untuk membuat suatu sediaan penghantaran obat *gliclazide* yang dapat bertahan lama dalam lambung dengan menggunakan sistem penghantaran obat *floating-mucoadhesive* sehingga penelitian yang akan dilakukan ialah “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive Gliclazide* Metode Desain Faktorial”

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* terhadap respon daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan tablet?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* terhadap profil pelepasan obat dari sediaan tablet?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* untuk memenuhi syarat daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* serta profil pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem *floating-mucoadhesive*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* terhadap respon daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* terhadap profil pelepasan obat dari sediaan.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K4M dan *Chitosan* untuk memenuhi syarat daya apung, kekuatan *mucoadhesive* dan profil pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem *floating-mucoadhesive*

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem *floating-mucoadhesive*.

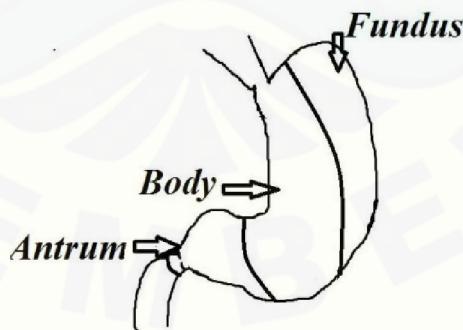
BAB. 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Lambung

Fungsi utama dari lambung adalah untuk memproses dan mengangkut makanan. Lambung sebagai tempat penyimpanan makanan sementara sehingga memungkinkan makanan dengan ukuran besar dikonsumsi dengan cepat. Kontraksi dari otot polos lambung dapat mencampur dan melarutkan makanan. Setelah makanan diubah menjadi bentuk cairan dalam lambung, makanan tersebut dilepaskan ke usus kecil secara perlahan untuk diolah lagi (Narang, 2011).

Sistem *gastrointestinal* merupakan saluran yang panjangnya kira-kira sembilan meter yang melewati bagian tengah tubuh dari mulut menuju anus dan mencakup faring, esofagus, lambung, usus kecil (terdiri dari duodenum, jejunum dan ileum), dan usus besar (terdiri dari: sekum, *appendix*, kolon dan rektum). Dinding dari sistem *gastrointestinal* secara keseluruhan mempunyai struktur yang sama dari esofagus sampai anus, dengan beberapa perbedaan untuk setiap daerah (Neetika *et al.*,2012).

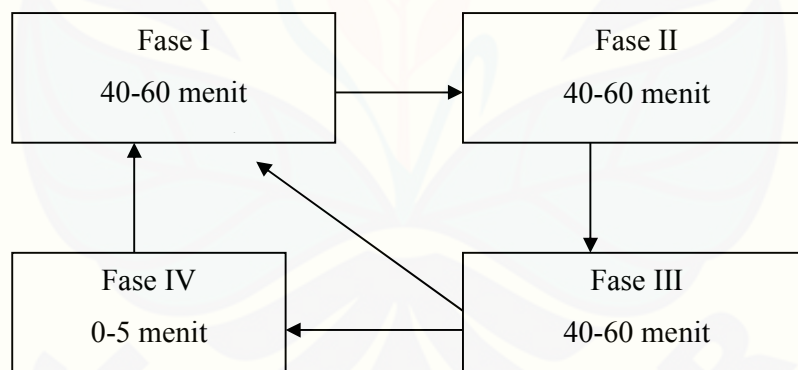
Anatomi lambung dibagi dalam 3 daerah: *fundus*, *body*, dan *antrum* (pilorus). Bagian proksimal terdiri dari *fundus* dan *body* sebagai tempat penyimpanan untuk bahan yang tidak dicerna, sedangkan *antrum* adalah bagian utama untuk pergerakan pencampuran dan bertindak sebagai pemompa untuk pengosongan lambung dengan aksi mendorong (Dixit, 2011). Anatomi lambung secara garis besar dapat dilihat seperti gambar 2.1



Gambar 2.1 Anatomi lambung (Dixit, 2011)

Pengosongan lambung terjadi selama puasa maupun ketika ada makanan dalam lambung. Pola pergerakan dibedakan menjadi dua keadaan yaitu keadaan puasa dan ada makanan. Pola keadaan puasa digambarkan seperti pada pola yang terlihat pada gambar 2.2. Selama keadaan puasa timbul muatan listrik yang memutar lambung dan usus halus setiap 2–3 jam. Ini disebut *interdigestive myoelectric cycle* atau *migrating myoelectric cycle* (MMC) yang dibagi menjadi 4 fase (Kumar *et al.*, 2012).

1. Fase I (*basal phase*) berlangsung selama 40-60 menit dan jarang terjadi kontraksi.
2. Fase II (*preburst phase*) berlangsung selama 40-60 menit dengan potensial aksinya sebentar dan terjadi kontraksi.
3. Fase III (*burst phase*) berlangsung selama 4-6 menit. Fase ini mencakup kontraksi yang kuat dan teratur dengan waktu yang pendek. Ini disebabkan bahan yang tidak dicerna dikeluarkan dari lambung turun menuju usus kecil. Fase ini dapat disebut juga sebagai *housekeeper wave*.
4. Fase IV berlangsung selama 0-5 menit dan terjadi antara fase III dan I dari dua siklus yang berurutan



Gambar 2.2 Pola pergerakan pada jalur *gastrointestinal* (Neetika *et al.*, 2012).

Setelah proses pencernaan telah mencampur makanan, pola kontraksi berubah dari puasa ke keadaan ada makanan. Ini disebut juga pola pergerakan pencernaan dan terdiri atas kontraksi yang terjadi terus-menerus seperti di fase II. Kontraksi-kontraksi tersebut menghasilkan pengurangan ukuran dari partikel makanan (sampai kurang dari 1 mm) dan selanjutnya makanan tersebut didorong

ke arah pilorus dalam bentuk suspensi. Selama keadaan makan *onset* MMC tertunda yang menghasilkan kemunduran laju pengosongan lambung (Kumar *et al.*, 2012).

2.2 Tinjauan tentang *Gastroretentive Drug Delivery Systems* (GRDDS)

Rute oral merupakan salah satu penghantaran obat yang selalu digunakan. Bentuk oral diindikasikan untuk menghasilkan efek sistemik dari absorpsi obat melalui beberapa *epithelia* dan mukosa dari jalur pencernaan. Dibandingkan dengan rute lain, rute oral merupakan rute yang paling sederhana, paling tepat dan paling aman. Bentuk konvensional obat seperti larutan, suspensi, kapsul, tablet, dan lain-lain mampu menghasilkan *level* obat dalam darah *versus* profil waktu tetapi tidak dapat menjaga *level* obat pada darah dalam kisaran terapeutik untuk waktu yang lama. Sebagian besar sediaan oral juga memiliki beberapa keterbatasan fisiologi seperti:

1. Ketidakmampuan untuk menahan dan menempatkan sistem penghantaran obat yang terkontrol ke dalam bagian saluran *gastrointestinal* (GIT) yang diinginkan dalam kaitannya dengan variabilitas pergerakan dan pengosongan lambung
2. Waktu yang lebih pendek dari sediaan obat dalam saluran cerna, dan
3. Absorpsi yang tidak sempurna dari obat (Hajare dan Patil, 2012).

Pendekatan alternatifnya adalah dengan mengelola obat secara berulang-ulang menggunakan interval dosis yang konstan, seperti pada terapi dosis ganda. Ada beberapa masalah pada terapi dosis ganda yaitu:

1. Pemberian dengan interval dosis tidak tepat untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek,
2. *Level* obat dalam darah tidak dapat mencapai *level* terapeutik pada waktu yang cepat, ini merupakan pertimbangan penting untuk penyakit tertentu
3. Pasien menjadi tidak patuh karena pemberian obat yang terlalu sering

Masalah-masalah di atas membuat obat bentuk konvensional kurang diinginkan dibandingkan dengan terapi obat pelepasan terkontrol (Neetika *et al.*, 2012).

Salah satu sistem terapi obat pelepasan terkontrol yaitu dengan GRDDS. GRDDS didesain atas dasar penundaan pengosongan lambung dan pelepasan

terkontrol. Waktu tinggal di *gastrointestinal* yang cepat dapat mencegah pelepasan obat dalam zona absorpsi dan mengurangi efikasinya, sistem ini dimaksudkan untuk menahan dan melokalisasi bentuk sediaan di lambung atau pada bagian atas usus kecil, dalam waktu yang lama dan dapat diprediksi.

Keuntungan dari GRDDS (Neetika *et al.*,2012):

1. Retensi sediaan di lambung dalam periode waktu yang panjang
2. Interval pemberian dosisnya panjang
3. Pelepasan obat yang terkontrol dan terus-menerus
4. Penghantaran tempat obat spesifik
5. Mempertinggi bioavailabilitas obat
6. Mengurangi fluktuasi *level* obat dalam plasma
7. Memperbaiki farmakoterapi lambung melalui pelepasan obat secara lokal
8. Memperbaiki kelarutan obat yang kurang larut dalam lingkungan pH tinggi
9. Menghantarkan obat dengan jendela absorpsi sempit pada usus kecil
10. Korelasi *in vivo* – *in vitro* lebih baik

Kekurangan dari GRDDS (Neetika *et al.*,2012):

1. GRDDS seperti *floating* memerlukan cairan lambung yang tinggi untuk mengapung dan bekerja secara efisien
2. GRDDS tidak untuk obat yang mempunyai masalah kelarutan dan stabilitas dalam cairan lambung
3. Obat-obat yang tidak spesifik, lokasi absorpsinya luas dalam GIT sehingga obat tersebut tidak untuk sistem GRDDS
4. Obat-obat yang dapat mengiritasi lambung maupun obat yang secara signifikan mengalami *first-pass metabolism*

Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu tinggal obat di lambung (Neetika *et al.*,2012):

1. Densitas (kepadatan)

Waktu retensi lambung (*gastric retention time* (GRT)) merupakan fungsi dari bentuk sediaan apung yang bergantung pada densitas.

2. Bentuk sediaan
Tetrahedron dan alat bentuk cincin dengan modulus lentur 48 dan 22,5 kilo pound/inchi² (KSI) memiliki retensi lebih baik pada 24 jam dengan GRT 90%-100% jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lain.
3. Kondisi makan dan tidak makan
Saat kondisi puasa, motilitas *gastrointestinal* ditandai dengan periode kegiatan motor yang kuat atau MMC yang terjadi setiap 1,5 sampai 2 jam. MMC membersihkan materi tercerna dari lambung dan, jika waktu pemberian formulasi bertepatan dengan MMC, GRT dari unit obat menjadi sangat pendek. Namun, jika dalam keadaan makan, MMC akan tertunda dan GRT jauh lebih lama.
4. Sifat makanan
Pemberian makanan dari polimer yang tidak dicerna atau garam asam lemak dapat mengubah pola pergerakan dari lambung menjadi kondisi ada makanan, sehingga menurunkan laju pengosongan lambung dan memperlama pelepasan obat.
5. Kandungan kalori
GRT dapat ditingkatkan dengan 4-10 jam dengan makanan yang tinggi protein dan lemak.
6. Frekuensi pemberian makan
GRT dapat meningkat lebih dari 400 menit jika makanan berturut-turut diberikan dibandingkan makanan tunggal karena frekuensi rendah MMC.
7. Umur
Lansia, khususnya lebih dari 70 tahun memiliki GRT yang lebih lama.
Untuk meningkatkan waktu tinggal lambung bentuk sediaan pada sistem GRDDS telah dikembangkan ke dalam bentuk-bentuk sediaan dengan sistem seperti *mucoadhesive*, *swelling*, kepadatan tinggi, hidrogel *superporous* dan sistem *floating*
Secara umum, kandidat obat untuk sediaan GRDDS adalah:
 1. Molekul yang memiliki penyerapan yang kecil pada usus tetapi memiliki penyerapan yang baik di lambung dan bagian atas *gastrointestinal* (GIT).

2. Obat yang memiliki aksi lokal
3. Obat yang terdegradasi di usus
4. Obat yang mengganggu bakteri normal usus (Garg dan Gupta, 2009).

2.3 Tinjauan Tentang Sistem *Floating*

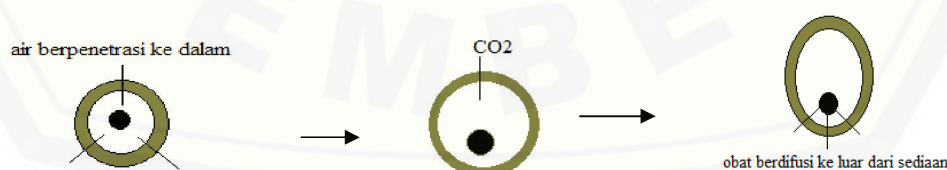
Sistem *floating* merupakan sistem densitas rendah yang mempunyai cukup kemampuan untuk mengapung di atas lambung dan tetap berada di tempat tersebut dalam waktu yang cukup lama. Sementara itu, obat dilepaskan secara perlahan dengan kecepatan yang diinginkan yang menghasilkan peningkatan GRT dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. Sistem *floating* dibagi menjadi sistem *effervescent* dan *non-effervescent* (Sharma *et al.*,2011).

Persyaratan untuk sistem *floating* yaitu:

1. Harus melepaskan obat secara perlahan sehingga dapat bertindak sebagai *reservoir*
2. Harus menjaga berat jenis lebih rendah dari cairan lambung ($1.004 - 1.01 \text{ gm/cm}^3$)
3. Harus membentuk *barrier* gel yang kohesif (Nayak *et al.*,2010).

2.3.1 Tinjauan Tentang Sistem *Effervescent*

Pengapungan dari sistem penghantaran obat di lambung dapat dicapai dengan memasukkan ruang pengembangan dengan vakum, udara atau gas inert (Sharma *et al.*,2011). Sistem ini menggunakan bahan polimer yang dapat membengkak (*swell*) seperti polisakarida, (komponen *effervescent* (contohnya: natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tartrat). Rasio stokiometri yang optimal dari asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk menghasilkan gas yaitu 0,76:1 (Sharma *et al.*,2011). Pola pelepasan obat sistem *effervescent* digambarkan seperti pada gambar 2.3



Gambar 2.3. Obat melepas dari sistem *effervescent* (Nayak *et al.*,2010).

Pelepasan karbon dioksida menyebabkan formulasi mengapung di lambung dan juga menyebabkan obat keluar dari sediaan tablet melalui difusi seperti yang terlihat pada gambar 2.3.

2.4 Tinjauan Tentang Sistem *Mucoadhesive*

Sistem bio/*mucoadhesive* berikatan dengan permukaan sel epitel lambung atau *mucin*, dan memperpanjang GRT dengan meningkatkan durasi dari kontak antara bentuk sediaan dan membran biologi. Bahan bio/*mucoadhesive* adalah polimer bahan alam atau sintetis yang mampu menempel ke membran biologi (polimer bioadesif) atau lapisan mukus saluran *gastrointestinal* (GIT) (polimer *mucoadhesive*) (Sharma *et al.*,2011). Mekanisme pelekatan sediaan terhadap permukaan mukosa memiliki beberapa perbedaan teori, yaitu:

1. Teori pembasahan
Teori pembasahan didasarkan pada kemampuan polimer untuk menyebar dan berkontak langsung dengan lapisan mukosa
2. Teori difusi
Teori difusi didasarkan pada interpenetrasi *mucin strands* ke dalam struktur pori-pori polimer
3. Teori absorpsi
Teori absorpsi didasarkan pada *bioadhesion* terjadi karena kekuatan sekunder seperti gaya *Vander Waal* dan ikatan hidrogen
4. Teori elektron
Gaya elektrostatis yang saling tarik-menarik antara glikoprotein *mucin* dan bahan *bioadhesive* (Nayak *et al.*,2010)

Salah satu faktor yang berperan pada terjadinya ikatan antara sediaan dengan membran mukosa adalah polimer yang digunakan. Polimer *mucoadhesive* yang sesuai dan dapat melekat pada permukaan epitel mukosa secara umum dapat dibagi menjadi tiga golongan yaitu:

1. Polimer yang menjadi lengket ketika diletakkan dalam air

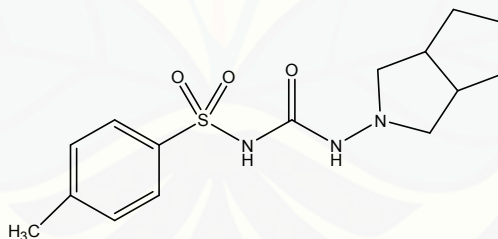
2. Polimer yang melekat melalui mekanisme non spesifik, interaksi non kovalen merupakan gaya elektrostatis utama di alam (meskipun ikatan hidrogen dan hidrofobik mungkin signifikan)
3. Polimer yang berikatan dengan sisi reseptor spesifik pada permukaannya sendiri. Ketiga golongan polimer ini dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat (Kaurav et al., 2012; Yadav et al., 2010)

Persyaratan polimer untuk sistem *mucoadhesive* yaitu:

1. Polimer dan produk degradasinya tidak toksik dan tidak terabsorpsi pada saluran pencernaan
2. Tidak mengiritasi membran mukosa
3. Bentuk ikatan non-kovalen dengan *muco* atau permukaan epitel terbentuk kuat
4. Polimer dapat memasukkan obat secara mudah dan tidak menghalangi pelepasan obat
5. Polimer tidak rusak selama penyimpanan atau dalam bentuk obat jadi
6. Murah (Mihir et al., 2011).

Bahan yang secara umum digunakan untuk bioadesi yaitu poli (asam akrilat) (*Carbopol*, polikarbofil), *Chitosan*, tragakan, *polyethylene glycol*, dan lain-lain (Sharma et al., 2011).

2.5 Tinjauan Tentang *Gliclazide*

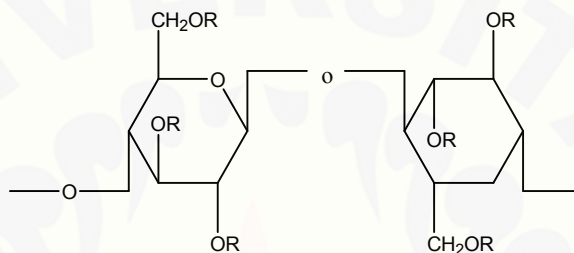


Gambar 2.4. Struktur *Gliclazide*

Gliclazide, 1-(3-Azabicyclo [3.3.0] oct-3-yl)-3-tosylurea; 1-(3 Azabicyclo [3.3.0]oct-3-yl)-3-p-tolylsulphonylurea merupakan agen oral hipoglikemik yang digunakan dalam pengobatan *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM) atau diabetes mellitus tipe 2. *Gliclazide* merupakan obat sulfonilurea generasi kedua yang kerjanya secara langsung pada pankreas dan meningkatkan

pengeluaran insulin (Vishal *et al.*,2013). Kelarutannya tidak larut dalam air, larut dalam metilen klorida, sedikit larut dalam aseton dan sedikit larut dalam alkohol (British Pharmacopoeia., 2009). Dosis untuk *sustained release* tablet *gliclazide* antara 30-120 mg/hari dengan waktu paruhnya 10 jam (APA, 2009). *Gliclazide* termasuk dalam BCS II yang laju disolusinya merupakan *controlling step* dalam absorpsi obatnya dan mudah diabsorpsi pada saluran pencernaan (Vishal *et al.*,2013).

2.6 *Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)*



Gambar 2.5. Struktur HPMC

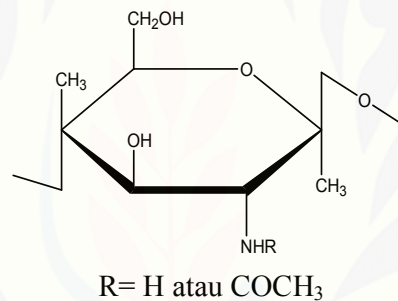
HPMC merupakan polimer hidrofilik dan kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, mengandung gugus metoksi 19,0-24,0% dan hidroksipropil 4,0-12,0%. HPMC bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi (Rowe *et al.*,2009).

HPMC secara luas digunakan dalam formulasi farmasetik sediaan oral dan topikal. Tingkat viskositas yang tinggi dapat digunakan untuk memperlambat pelepasan obat yang mudah larut air dari matriks dan juga digunakan sebagai pengikat baik secara granulasi basah maupun kering dan sebagai penyalut. HPMC memiliki sifat kompresi yang baik, kemampuan *swelling* yang cukup untuk membentuk lapisan gel sehingga pelepasan obat dapat diperlama dan juga karena *bulk density* yang kecil yaitu $0,34 \text{ g/cm}^3$ sehingga polimer ini cocok untuk digunakan sebagai polimer *floating*. HPMC merupakan campuran dari alkil hidroksilalkil selulosa eter yang terdiri dari gugus metoksi dan hidroksipropil. Substitusi dari gugus-gugus tersebutlah yang menyebabkan perbedaan sifat fisika

kimia seperti kecepatan dan lamanya proses hidrasi, biodegradasi, aktivitas permukaan dan sifat kekenyalan.

Pada penelitian ini HPMC digunakan dengan rentang konsentrasi 21,25%-36,25% karena pada konsentrasi ini HPMC yang berfungsi sebagai matriks akan memberikan sifat pelepasan obat yang baik. Bahan obat dan bahan tambahan lainnya secara kesatuan diikat dengan polimer hidrofilik dan kemudian dicetak menjadi bentuk sediaan. Selama proses pencernaan, cairan gastrointestinal berpenetrasi ke dalam tablet dan matriks HPMC hidrofilik hidrat, yang menyebabkan terjadinya hidrasi dan peregangan rantai sehingga matriks tersebut dapat mengembang dan berubah bentuk seperti lapisan gel kental. Lapisan gel tersebut akan mengontrol proses difusi air ke dalam sistem dan proses difusi obat keluar dari sistem (Jones, 2004).

2.7 *Chitosan*



Gambar 2.6. Struktur *Chitosan*

Chitosan tidak berbau, putih atau serbuk putih-*creamy* atau serpihan yang memiliki berat molekul antara 10.000-1.000.000, *density* 1.35–1.40 g/cm³. Kesesuaian dan kegunaan *chitosan* sebagai komponen formulasi farmasi dalam sistem penghantaran obat telah diteliti dalam sejumlah penelitian. Diantaranya yaitu sistem penghantaran obat terkendali sebagai komponen sediaan *mucoadhesive*, sediaan lepas lambat, meningkatkan penghantaran peptida, sistem penghantaran obat *colonic*, dan untuk penghantaran gen. *Chitosan* telah diproses dalam beberapa sediaan farmasi yaitu gel, film, *beads*, mikrosfer, tablet dan penyalut liposom. *Chitosan* diproses dalam sistem penghantaran obat menggunakan beberapa teknik yaitu *spray-drying*, *coaservation*, cetak langsung, dan proses granulasi konvensional (Rowe *et al.*,2009).

Biopolimer *chitosan* mampu memperbaiki permasalahan terlalu cepatnya perjalanan obat dalam saluran pencernaan, sesuai dengan karakteristik penahanan makromolekuler yang berdasarkan pada prinsip biofisik dan melibatkan interaksi antar molekul (Harding, 2003).

2.8 Metode Cetak Langsung

Metode cetak langsung merupakan metode pencetakan tablet secara langsung dari bahan-bahan bentuk serbuk tanpa adanya proses granulasi atau modifikasi khusus yang memerlukan eksipien yang cocok sehingga dapat memungkinkan untuk dicetak secara langsung. Metode cetak langsung dilakukan apabila campuran serbuk memiliki sifat alir yang baik, kompresibilitas yang tinggi, kelembapan rendah, dapat dicetak dengan kecepatan tinggi serta memiliki distribusi ukuran partikel yang konsisten, agar dapat bercampur seragam dengan bahan aktif sehingga dapat menghindari terjadinya segregasi. Prosesnya yaitu pencampuran serbuk dan pencetakan tablet (Aulton, 2002).

Metode cetak langsung memiliki beberapa keuntungan, antara lain: lebih ekonomis karena terjadi pengurangan waktu dan proses yang dapat mengurangi biaya, tenaga kerja, tahap manufaktur dan jenis peralatan yang lebih sedikit, validasi proses lebih sedikit, dan konsumsi energi lebih rendah. Metode cetak langsung juga memiliki kelemahan, antara lain: tidak dapat dilakukan pada zat aktif dengan dosis kecil, zat aktif dengan masalah pemisahan dan keseragaman kandungan, zat aktif dengan dosis besar yang tidak dapat dicetak langsung atau yang memiliki sifat aliran yang buruk dalam pembuatan tablet tertentu atau dalam banyak pengoperasian manufaktur tablet tertentu (Lieberman *et al.*, 1990).

2.9 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton dan Bon, 1997). Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor, misalnya A dan B, yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras rendah

dan aras tinggi. Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Voight, 1995).

Desain faktorial memiliki beberapa istilah khusus, yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voight, 1995). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton dan Bob, 1997).

Persamaan umum:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B \dots \dots \dots (1)$$

Y = merupakan hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

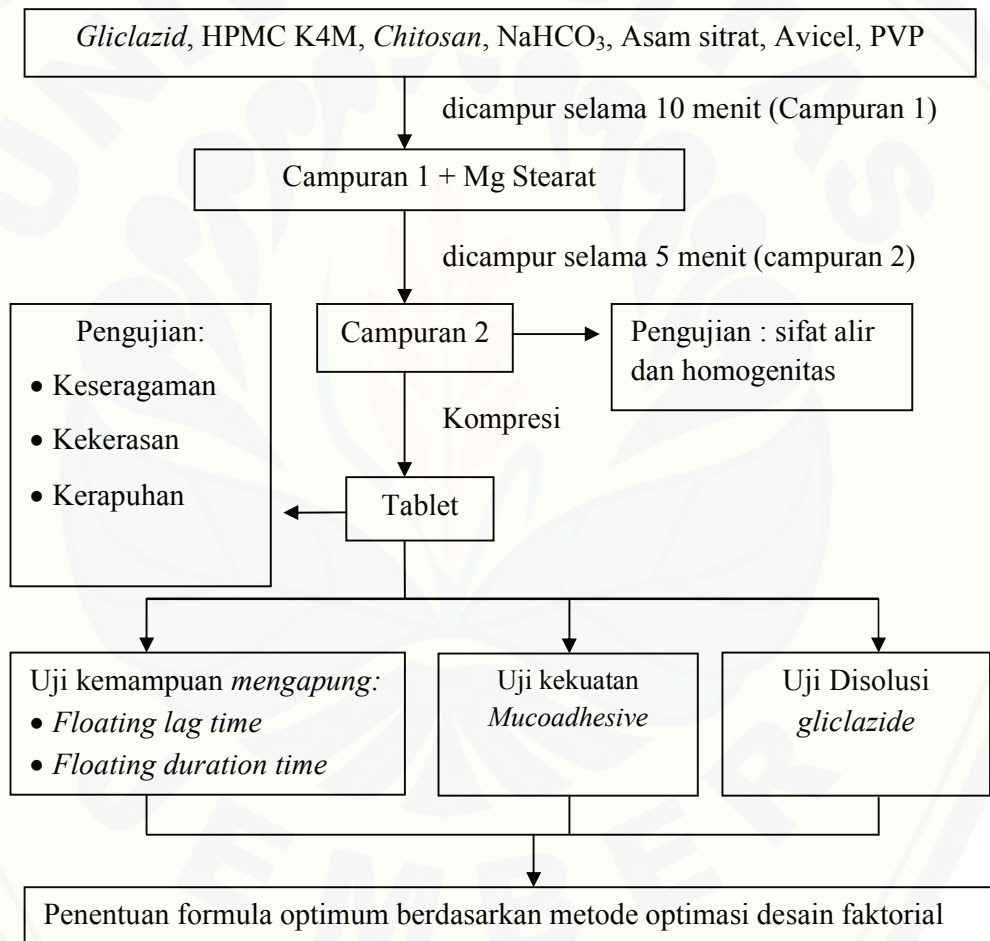
X_B = aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilaksanakan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial. Tahap-tahap dalam penelitian ini yaitu: 1. Pembuatan campuran serbuk; 2. Pengujian campuran serbuk; 3. Pencetakan tablet; 4. Pengujian tablet; 5. Pengujian kemampuan mengapung, pengujian kekuatan *mucoadhesive*, dan pengujian pelepasan *gliclazide* dari tablet; 6. Penentuan formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *gliclazide* (Dexa Medica), HPMC K4M (BrataChem), *Chitosan* (BrataChem), NaHCO_3 , Asam Sitrat, Avicel (BrataChem), HCl 12N (BrataChem), PVP (BrataChem), Magnesium Stearat (BrataChem), aquadestilata, metanol dan lambung kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan umur 6-7 bulan dengan berat 1,5-2 kg.

3.3 Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (Genesys tipe 10S UV-Vis), alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq* tipe TAB), alat uji kekerasan tablet (*Pharmeq Powder Flow Tester*), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet *single punch*, alat uji sifat alir bentuk corong (*Pharmeq*), alat uji *mucoadhesive*, *stopwatch*, mortir dan stamper, alat-alat gelas, serta *software* pengolah data (*Design Expert 9.0.4*)

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Juli 2014 - Mei 2015.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Penentuan Dosis

Gliklazide diketahui memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 10 jam dan volume distribusi (V_d) = 19L. Nilai bioavailabilitas (F) = 0,97 (Nguyen *et al.*,2014). Sediaan dirancang untuk frekuensi pemberian satu kali sehari sehingga kadar efektif dalam plasma tiap tablet dipertahankan selama 12 jam.

Formula secara umum untuk 1 tablet (berat = 400 mg), mengandung 30 mg *Gliklazide* dari hasil perhitungan dosis sebagai berikut :

Diketahui: $V_d = 19L$

$$C_{p \max} = 1,84 \mu\text{g/ml}$$

$$\begin{aligned}
 T_{1/2} &= 10 \text{ jam} \\
 CL &= 1,3167 \text{ L/jam} \\
 \tau &= 12 \text{ jam} \\
 F &= 0,97 \\
 V_d &= 19 \text{ L} \\
 K &= 0,693/10 \\
 &= 0,0693 \\
 Cl &= K \times V_d \text{ total} \\
 &= 0,0693 \times 19 \\
 &= 1,3167 \\
 D_o &= \frac{Cl \cdot \tau \cdot C_p \text{ max}}{F} \\
 &= \frac{1,3167 \cdot 12 \cdot 1,84}{0,97} \\
 &= \frac{29,0727}{0,97} \\
 &= 29,971 \text{ mg} \approx 30 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

3.5.2 Formula

Untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat *gliclazide* yang dirancang tetap tinggal di lambung selama 12 jam maka dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pengaplikasian metode desain faktorial. Penelitian menggunakan empat rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut:

Variabel bebas (X):	XA	= jumlah polimer HPMC K4M
	XB	= jumlah polimer chitosan
Variabel terikat (Y):	Y1	= waktu yang dibutuhkan tablet untuk mulai mengapung (<i>floating lag time</i>)
	Y2	= durasi tablet mengapung (<i>floating duration time</i>)
	Y3	= kekuatan <i>mucoadhesive</i>

$$Y_4 = \text{dissolution efficiency (DE 720)}$$

Penentuan aras rendah dan aras tinggi dari HPMC K4M dalam formula ini berdasarkan pada penelitian Rajeshbhai *et al.*, 2011 serta Chowdary dan Hussainy, 2012 sedangkan aras tinggi dan aras rendah dari *chitosan* ditentukan berdasar pada penelitian Sandhyarani dan Kumar, 2014 dan Patil *et al.*, 2009. Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1. Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras Rendah	Aras Tinggi
	(-1)	(+1)
HPMC K4M	85	145
<i>Chitosan</i>	55	100

Set standar percobaan dapat dilihat pada tabel 3.2

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC K4M)	Faktor B <i>Chitosan</i>	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Secara umum formula dibuat untuk satu tablet dengan dosis *gliclazide* 30 mg dan secara keseluruhan bobot satu tablet adalah 400 mg. Susunan formula tablet lepas lambat *gliclazide* dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Susunan formula

Bahan	Fungsi	Berat bahan (mg)			
		F1	F2	F3	F4
<i>Gliclazide</i>	Bahan aktif	30	30	30	30
HPMC K4M	Polimer <i>Floating</i>	85	145	85	145
<i>Chitosan</i>	Polimer <i>Mucoadhesive</i>	55	55	100	100
Na Bikarbonat	<i>Gas generating</i>	80	80	80	80
Asam sitrat	<i>Gas generating</i>	10	10	10	10
Avicel	<i>Filler binder</i>	120	60	75	15
PVP	Pengikat	14	14	14	14
Magnesium stearat	<i>Lubricant</i>	6	6	6	6
Berat total (mg)		400	400	400	400

3.5.3 Pembuatan Campuran Serbuk

Pada proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung diawali dengan pembuatan campuran serbuk yang dilakukan dengan cara sebagai berikut: *gliclazide*, HPMC K4M, *chitosan*, NaHCO_3 , asam sitrat, avicel dan PVP dihaluskan dalam mortir lalu dicampur dalam wadah selama 10 menit. Campuran yang dihasilkan kemudian ditambahkan mg stearat yang kemudian dicampur lagi hingga 5 menit.

3.5.4 Evaluasi Campuran Serbuk

a) Penentuan sifat alir dan sudut diam

Ditimbang 100 g campuran serbuk, dimasukkan pada corong yang dasarnya masih tertutup, penutup dasar corong dibuka dan alat pencatat waktu dijalankan. Pencatatan waktu dihentikan pada saat semua serbuk telah melewati corong. Diukur tinggi campuran serbuk (h) dan jari-jari (r) campuran serbuk. Dihitung tangen sudut diam dengan membagi h dengan r , kemudian dapat ditentukan sudut diam campuran serbuk. Kecepatan alir diperoleh dengan membagi banyaknya campuran serbuk dengan waktu alir. Sifat alir dipersyaratkan

dengan sudut diam tidak lebih dari 30^0 (Lachman *et al.*, 1994). Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik per 100 gram. Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir campuran serbuk dapat dilihat pada tabel 3.4

Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir campuran serbuk (Aulton, 2002)

Sudut diam	Sifat alir
$<25^0$	Baik sekali
25^0-30^0	Baik
30^0-40^0	Agak baik
$>40^0$	Jelek

Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir dapat dilihat pada tabel 3.5

Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dan sifat alir (Aulton, 2002)

Laju alir (g/detik)	Sifat alir
>10	Baik sekali
4-10	Baik
1.6-4	Agak baik
<1.6	Jelek

b) Uji homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk

1. Pembuatan larutan dapar HCl pH 1,2

Media disolusi yang digunakan adalah dapar HCl pH 1,2 yang dibuat dengan cara yaitu: diukur 50,0 mL KCl 0,2 M dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 mL, kemudian ditambahkan 85,0 mL larutan HCl 0,2 M dikocok sampai homogen, kemudian ditambahkan *aquedestilata* hingga tanda batas (USP, 2007).

Larutan 0,2 M KCl dibuat dengan cara menimbang 14,91 g serbuk KCl dan dimasukkan dalam labu ukur 1000,0 mL, kemudian dilarutkan dengan aquadest dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas, selanjutnya dikocok sampai homogen

2. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg *gliclazide* yang dimasukkan dalam labu ukur 500 mL. Kemudian, *gliclazide* dilarutkan 100 mL metanol dan dihomogenkan selama 5 menit. Larutan dapar HCl 1,2 ditambahkan sampai tanda

pada labu ukur (100 ppm), dikocok sampai homogen. Larutan baku induk dipipet 15 mL dan ditempatkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan metanol sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung *gliclazide* 15 ppm dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

3. Pembuatan larutan baku *gliclazide*

Larutan baku induk dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat kurva baku.

4. Penentuan kadar *gliclazide* dalam campuran serbuk

Sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang hingga mengandung $\pm 30,0$ mg *gliclazide*, dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dengan metanol 20 ml dan dihomogenkan selama 5 menit. Larutan dapar HCl 1,2 ditambahkan sampai tanda pada labu ukur. Larutan disaring dengan kertas saring dan larutan dipipet sebanyak 5,0 mL kemudian ditambahkan dengan dapar HCl 1,2 hingga volume 100,0 mL. Larutan ini mengandung *gliclazide* ± 15 $\mu\text{g/mL}$ (15 ppm). Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari proses penentuan panjang gelombang maksimum. Dihitung kandungan *gliclazide* dengan menggunakan kurva baku yang diperoleh. Replikasi dilakukan sebanyak 5 kali dengan titik pengambilan yang berbeda secara acak.

Homogenitas *gliclazide* dapat ditentukan dengan melihat CV yang diperoleh dari replikasi sampel. Nilai CV yang dipersyaratkan yaitu $< 6\%$ (Depkes RI, 1995)

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan: CV = Koefisien Variasi
SD = Standar Deviasi
 \bar{x} = Rata-rata kandungan

3.5.5 Pencetakan Tablet dengan pencetak tablet *single punch*

Campuran serbuk masing-masing formula dikompresi menjadi tablet sediaan lepas lambat dengan metode cetak langsung menggunakan pencetak tablet *single punch*. Tablet dicetak dengan berat masing-masing 400 mg dan kekerasan tablet dikendalikan sebesar 4-8 kg.

3.5.6 Evaluasi Tablet

a. Pengujian kekerasan tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dengan alat pengujian *Pharmeq Stokes Mosanto Hardness Tester* adalah sebagai berikut: menjepitkan sebuah tablet secara ringan dengan posisi tegak dan memastikan tablet tersebut tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada alat tepat pada angka nol segaris dengan garis penunjuk, tahan mistar ukur agar tidak bergerak. Knop ulir kemudian diputar searah jarum jam sampai tablet pecah. Pada saat tablet pecah skala terbaca merupakan kekerasan tablet uji yang dinyatakan dalam satuan kilogram. Replikasi sebanyak 10 kali dan dihitung harga rata-ratanya (Depkes RI, 1995). Persyaratan minimal kekerasan tablet adalah 4kg (Ansel, 2005).

b. Pengujian Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengan cara sebagai berikut: sebanyak 20 tablet dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang (W_1) dan dimasukkan dalam alat uji. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk yang menempel lalu ditimbang lagi beratnya (W_2) kemudian dihitung % kerapuhannya. Replikasi pengujian kerapuhan dilakukan sebanyak tiga kali. Persyaratan kehilangan bobot yang diperbolehkan adalah $\leq 1\%$ (Lachman *et al.*, 1994)

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

c. Pengujian keseragaman kandungan tablet

Pengujian keseragaman sediaan dilakukan dengan prosedur pengujian keseragaman kandungan, dilakukan dengan cara sebagai berikut: memilih tidak

kurang dari 30 satuan tablet, ditimbang 10 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya. Menghitung jumlah zat aktif dari masing-masing 10 tablet dari hasil penetapan kadar dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen, dengan cara sebagai berikut: sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang hingga mengandung $\pm 30,0$ mg *gliclazide*, dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dengan metanol 20 ml dan dihomogenkan selama 5 menit. Larutan dapar HCl 1,2 ditambahkan sampai tanda pada labu ukur. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring. Sebanyak 5,0 mL larutan dipipet dan ditambah dengan dapar HCl 1,2 hingga volume 100,0 mL. Larutan ini mengandung *gliclazide* ± 15 $\mu\text{g/mL}$ (15 ppm). Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari proses penentuan panjang gelombang maksimum. Kadar *gliclazide* diperoleh dengan memasukkan data serapan ke dalam kurva kalibrasi. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing 10 tablet yang ditetapkan dengan cara keragaman kandungan terletak antara 90,0-110,0% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (USP, 2007).

d. Evaluasi Kemampuan Mengapung Secara *In Vitro*

Kemampuan mengapung tablet ditentukan dengan pengukuran *floating lag time* dan *floating duration time*. Prosedur penentuan dilakukan sebagai berikut: satu buah tablet dimasukkan dalam beaker berisi larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 100 mL dengan suhu pengujian $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Rajeshbhai *et al.*, 2011). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung menuju permukaan dihitung sebagai *floating lag time* dan waktu total mengapung tablet dihitung sebagai *floating duration time*. Pengujian dilakukan dengan replikasi 5 tablet pada tiap formula (Fouladi dan Mortazavi, 2012).

e. Evaluasi Kekuatan *Mucoadhesive* Secara *In Vitro*

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* dilakukan dengan menggunakan alat tekstur *analyser (TAXT plus, Stable Micro Systems, UK)* dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung kemudian dipotong menjadi bagian kecil berukuran 2x2 cm dan

diletakkan menggunakan penjepit pada bagian *holder*. Potongan lambung kemudian dibenamkan ke dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan suhu dijaga pada 37°C. Tablet uji kemudian diletakkan pada probe (probe berbentuk silinder yang terbuat dari *stainless steel* dengan diameter 10 mm) menggunakan perekat dua sisi. *Probe* kemudian diatur dengan kecepatan rendah 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan jaringan mukosa. Gaya konstan sebesar 500 g diaplikasikan selama 10 detik, setelah itu probe kemudian ditarik dengan kecepatan 10 mm/detik dengan jarak 10 mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan mucoadhesive menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk masing-masing formula (Arora *et al.*,2011)

f. Pengujian pelepasan *gliclazide* dari tablet

1. Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dalam larutan dapar HCl pH 1,2

Ditimbang sejumlah tertentu *gliclazide* (50 mg) kemudian dimasukkan labu ukur 500 mL, ditambahkan larutan dapar HCl 1,2 sebanyak 500 mL, dikocok sampai larut. Ditambahkan larutan dapar HCl 1,2 sampai garis tanda dan dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung ± 100 ppm *gliclazide*. Larutan baku induk dipipet 15 mL dan ditempatkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar HCl 1,2 sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung *gliclazide* 15 ppm dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

2. Pembuatan kurva baku *gliclazide* dalam larutan dapar

Larutan baku induk *gliclazide* dalam larutan dapar HCl pH 1,2 dibuat pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi kurang lebih 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm. Larutan masing-masing kemudian ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

3. Pengujian Disolusi

Pengujian disolusi tablet *gliclazide* dilakukan dalam media larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Prosedur yang dilakukan adalah sebagai berikut: memasukkan air ke dalam bak alat uji disolusi sampai tepat tanda, memasang labu disolusi dan mengisi dengan 900 mL larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Temperatur diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan lama pengujian 12 jam. Setelah temperature stabil, tablet dimasukkan ke dalam labu disolusi, alat uji disolusi dijalankan pada kecepatan 50 rpm. Sampling dilakukan pada waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, dan 720 menit dengan cara mengambil 5 mL larutan media disolusi pada lokasi yang sama dan menggantinya dengan jumlah yang sama. Sampel kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring. Kadar *gliclazide* ditentukan dengan mengukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimum dan hasil serapan yang diperoleh dibandingkan dengan kurva baku. Profil pelepasan *gliclazide* dari matrik tablet diperoleh dengan cara memplotkan jumlah obat yang dilepaskan dalam persen (%) terhadap waktu. Dari kurva profil disolusi dihitung *AUC (Area Under Curve)* untuk menentukan efisiensi disolusi (*Dissolution Efficiency*) pada menit ke-720 (DE_{720}).

3.5.7 Analisis Data

a. Analisis *Floating Lag Time* dan *Floating Duration Time*

Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*) mempunyai persyaratan dapat mengapung antara 10-600 detik, dan durasi keterapungannya (*floating duration time*) dipersyaratkan tidak kurang dari 12 jam.

b. Analisa Kekuatan *Mucoadhesive*

Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan sebesar 50-100 g dengan harapan tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung (Velmurugan dan Srinivas, 2013 dan Mihir *et al.*, 2010).

c. Analisis Kinetika Pelepasan *Gliclazide*

Hasil uji pelepasan *gliclazide* masing-masing formula dari matrik tablet selanjutnya dianalisis profil pelepasannya dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan model *Higuchi*.

1) Analisis pelepasan order nol

Analisis kinetika pelepasan order nol dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$M = M_0 - K_0 \cdot t \dots \dots \dots (4)$$

M adalah jumlah sisa obat yang tidak dilepaskan pada waktu t, M_0 adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat t = 0, dan K_0 adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap waktu.

2) Analisis kinetika pelepasan order satu

Analisis kinetika pelepasan order satu dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$\ln M = \ln M_0 - K_1 \cdot t \dots \dots \dots (5)$$

M adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada waktu t, M_0 adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat t = 0, dan K_1 adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order satu dengan menggunakan persamaan diatas, yaitu dengan cara memplotkan ln pelepasan obat terhadap waktu.

3) Analisis kinetika pelepasan model *Higuchi*

Analisis kinetika pelepasan model *Higuchi* dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$Q = K_s \sqrt{t} \dots \dots \dots (6)$$

Q adalah (100-M), K_s adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari model *Higuchi* dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap akar dari waktu. Dari ketiga persamaan yang dihasilkan, persamaan dengan nilai r^2 paling besar menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula (Basak *et al.*, 2008; Dash *et al.*, 2010)

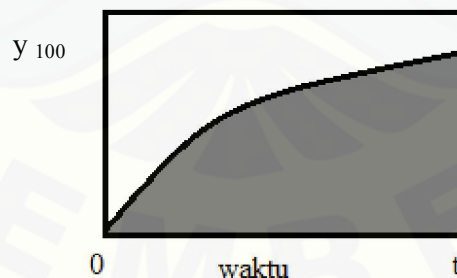
4) Analisis desain faktorial

Dari data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga persamaan umum menjadi $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE_{720}). Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan yang diperoleh menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *design expert*. Pembuatan *contour plot* meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE_{720} tablet *gliclazide* sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon, efek kombinasi faktor terhadap respon.

Contour plot yang diperoleh kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi antara HPMC K4M dan *chitosan* yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat *gliclazide* kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*. Dari data yang diperoleh juga dapat diketahui besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya.

5). Analisis Efisiensi Disolusi (DE)

Efisiensi Disolusi (DE) adalah daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu. Efisiensi Disolusi (DE) dihitung pada menit ke 720. Nilai DE_{720} dipersyaratkan berada pada 49,72%-60,42%. Kurva efisiensi disolusi dapat dilihat pada Gambar 3.6.



Gambar 3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan (Costa dan Lobo, 2001)

Efisiensi disolusi dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\%DE = \frac{\text{area dibawah kurva pada waktu } t}{\text{area persegi pada waktu } t} \times 100\% \dots \dots \dots (7)$$



BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Campuran Serbuk

Pembuatan campuran serbuk dari formula (1), A, B dan AB dilakukan untuk memperoleh campuran serbuk yang homogen dengan jumlah sesuai dengan kebutuhan masing-masing formula. Setiap formula dibuat campuran serbuk sebanyak 101,52 gram. Semua bahan kecuali magnesium stearat dicampur dengan diaduk selama 10 menit. Asam sitrat pada setiap formula dapat membantu dalam meningkatkan pembentukan *gas generating* sehingga pembentukan gas lebih cepat terbentuk pada tablet. Magnesium stearat ditambahkan pada tahap akhir pencampuran dengan pengdukan selama 5 menit. Magnesium stearat sebagai pelumasan dapat melapisi permukaan serbuk sehingga mengurangi gesekan antara tablet dan dinding *punch* dan *die* serta gesekan antara dinding *punch* dan *die* (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pencampuran bahan lain dengan magnesium stearat selama 5 menit bertujuan untuk menghindari *overmixing*. *Overmixing* dapat menyebabkan seluruh permukaan tablet menjadi hidrofobik (Aulton, 2002). *Overmixing* memiliki kerugian pada tablet seperti dapat mengurangi kekerasan tablet dan variabilitas kompresi (Li dan Wu, 2014).

4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk

4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir

Pengujian Sifat alir pada campuran serbuk tablet sangat penting karena dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet serta keseragaman kandungan zat aktif tablet. Pengujian sifat alir dilakukan dengan metode corong dengan mengalirkan campuran serbuk tanpa magnesium stearat sebanyak 100 gram kemudian ditentukan sudut diam dan waktu alirnya. Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk dapat dilihat pada tabel 4.1.

Hasil pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat alir yang jelek karena tidak dapat mengalir melalui corong. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sifat alir, salah satunya adalah ukuran partikel. Ukuran partikel komponen penyusun tablet yang kecil menyebabkan pengaruh gaya kohesi dan adhesi menjadi lebih besar sehingga kemampuan alir campuran serbuk

berkurang (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Natrium bikarbonat juga diketahui memiliki *flowability* yang jelek sehingga dimungkinkan dapat mempengaruhi sifat alir dari campuran serbuk (Mehrban *et al.*,2013).

Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir

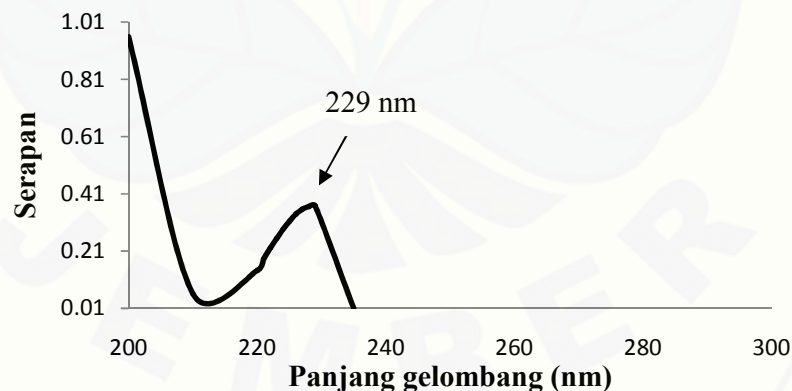
Formula	Kecepatan alir	Sudut diam	Sifat alir
(1)	Tidak mengalir	-	Jelek
A	Tidak mengalir	-	Jelek
B	Tidak mengalir	-	Jelek
AB	Tidak mengalir	-	Jelek

4.2.2 Hasil Pengujian Keseragaman *Gliclazide* dalam Campuran Serbuk

a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

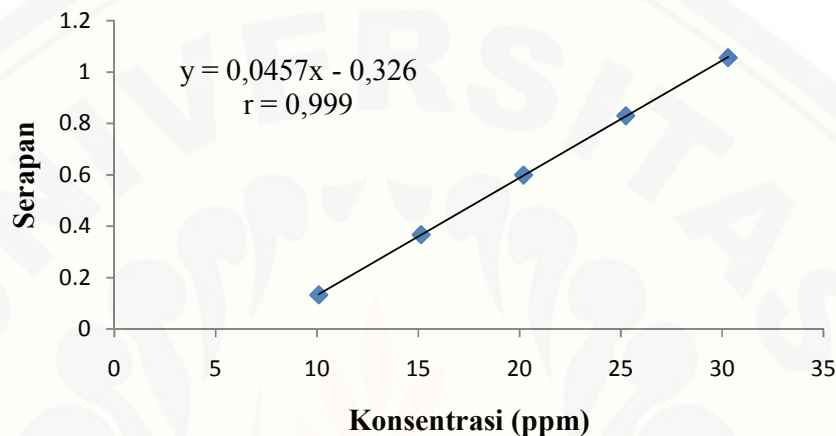
Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan larutan *gliclazide* 15,15 ppm dalam pelarut metanol dan dapar HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran memperlihatkan serapan maksimum yaitu pada panjang gelombang 229 nm seperti terlihat pada Gambar 4.1 (hasil gambar sesuai dengan gambar dari spektrofotometer seperti yang dilampirkan pada lampiran B.1).

Gambar 4.1 Spektra serapan larutan *gliclazide* 15,15 ppm dalam larutan metanol dan dapar HCl pH 1,2



b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Gliclazide

Pembuatan kurva baku *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan dari 5 seri larutan (10,10 ppm; 15,15 ppm; 20,2 ppm; 25,25 ppm; 30,3 ppm) yang merupakan hasil pengenceran satu macam larutan induk. Persamaan kurva baku *gliclazide* yang diperoleh pada panjang gelombang 229 nm adalah $y = 0,0457x - 0,326$ dengan $r = 0,999$ seperti ditunjukkan pada Gambar 4.2 (hasil selengkapnya pada lampiran B.2).



Gambar 4.2 Kurva baku *gliclazide* dalam pelarut metanol dan dapar HCl pH 1,2

c. Hasil Pengujian Keseragaman *Gliclazide* dalam Campuran Serbuk

Pengujian keseragaman bertujuan untuk mengetahui homogenitas bahan aktif dalam campuran serbuk. Pengambilan dilakukan pada lima titik yang berbeda secara acak dalam suatu campuran serbuk. Hasil pengujian keseragaman bahan aktif dapat dilihat pada Tabel 4.2 (hasil selengkapnya pada Lampiran B.3). Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi CV yang dipersyaratkan (<6%) sehingga dapat dikatakan sampel homogen.

Tabel 4.2 Hasil pengujian keseragaman kandungan *gliclazide* dalam campuran serbuk

Formula	Kadar bahan aktif (%)*	CV (%)
(1)	103,82±1,19	1,15
A	90,92±0,48	0,53

B	99,30±0,82	0,83
AB	101,97±0,44	0,43

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=5)

4.3 Hasil Pencetakan Tablet

Metode granulasi merupakan metode yang tepat untuk campuran serbuk yang sifat alirnya jelek. Setelah didapatkan sifat alir dari campuran serbuk, penelitian ini pada awalnya menggunakan metode granulasi basah, namun penggunaan dari metode ini dihentikan karena pada metode ini menghasilkan kekerasan tablet yang kurang dari 4 kg dan sangat rapuh ketika pencetakan tablet menggunakan mesin tablet *minitab* serta tidak terbentuknya *floating lag time* ketika diuji *floating lag time* nya. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini menggunakan pencetakan tablet *single punch* yang pencetakan tabletnya dicetak satu per satu karena campuran serbuk memiliki sifat alir yang jelek. Tablet yang dicetak dikontrol dengan bobot 400 mg dan kekerasan 4-8 kg.

4.4 Hasil Evaluasi Tablet

4.4.1 Hasil Pengujian Kekuatan Mekanik Tablet

Pengujian kekuatan mekanik tablet bertujuan untuk menghindari pengaruh variabel lain yang mungkin dihasilkan dari sifat fisik tablet. Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet dapat dilihat pada Tabel 4.3 (hasil selengkapnya pada Lampiran C.1).

Tabel 4.3 Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet

Formula	Kekerasan tablet (kg)*	Kerapuhan tablet (%)**
(1)	7,6 ±0,70	0,41±0,28
A	7,7±0,48	0,54±0,07
B	7,9±0,32	0,65±0,05
AB	7,6±0,70	0,49±0,13

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=10)

**Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa semua formula memenuhi kriteria kekerasan 4-8 kg dengan hasil formula $B > A > (1) = AB$ dan kerapuhan ($< 1\%$) dengan hasil formula $(1) < AB < A < B$. Kekerasan dan kerapuhan tablet dipengaruhi oleh sifat bahan (Aulton, 2002).

4.4.2 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet

Pengujian keseragaman kandungan tablet *gliclazide* menggunakan data kurva baku pada penentuan keseragaman *gliclazide* dalam campuran serbuk karena menggunakan pelarut yang sama yakni metanol dan dapar HCl pH 1,2. Hasil pengujian *gliclazide* dalam tablet dapat dilihat pada Tabel 4.4 (hasil selengkapnya pada Lampiran C.2). Pada pengujian keseragaman kandungan tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi rentang % kadar bahan aktif *gliclazide* (90,0-110,0%) dan CV $< 6\%$ sehingga dapat dikatakan sampel seragam (USP, 2007).

Tabel 4.4 Hasil pengujian keseragaman kandungan *gliclazide* dalam tablet

Formula	Kadar bahan aktif (%)*	CV(%)
(1)	101,16±2,59	2,56
A	104,55±0,69	0,66
B	103,28±2,79	2,70
AB	103,35 ±3,02	2,92

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=10)

4.5 Hasil Pengujian Kemampuan *Floating*

Parameter kemampuan mengapung yang diuji pada penelitian ini adalah *floating lag time* dan *floating duration time*. Persyaratan *floating lag time* yang dipilih yaitu antara 10-600 detik dengan tujuan bahwa tablet dapat mengapung tepat di lambung dan memberikan sifat mengapung yang baik. Persyaratan *floating duration time* yang dipilih adalah tidak kurang dari 12 jam sesuai dengan desain obat, yaitu sediaan lepas lambat 12 jam. Media uji yang digunakan adalah dapar HCl 0,1 N pH 1,2 yang merupakan simulasi dari cairan lambung. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 4.5 (hasil selengkapnya pada Lampiran D.1).

Tabel 4.5 Hasil pengujian *floating lag time* dan *floating duration time*

Formula	<i>Floating lag time</i> (detik)*	<i>Floating duration time</i> (jam)
(1)	33,5±5,09	>12
A	76±16,67	>12
B	67±15,77	>12
AB	179±36,62	>12

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=6)

Pada Tabel 4.5 menunjukkan *floating lag time* dengan hasil formula AB > A > B > (1), sedangkan untuk *floating duration time* semua formula memberikan hasil yang sama yaitu dapat mencapai 12 jam. Berdasarkan hasil pada Tabel 4.5 diketahui bahwa penggunaan konsentrasi polimer aras tinggi HPMC dapat memperlama *floating lag time*, sedangkan penggunaan konsentrasi aras tinggi *chitosan* dapat mempercepat *floating lag time*. Penggunaan konsentrasi aras tinggi dari HPMC dan *chitosan* dapat memberikan perlambatan *floating lag time*. *Chitosan* dapat mengembang (*swelling*) dan mengapung serta membentuk lapisan gel pada kondisi asam (pH 1,2). Pada kondisi asam, gugus amin dari *chitosan* akan terprotonasi sehingga menghasilkan gel yang dapat larut dan bermuatan positif melalui interaksi ion. Ion yang berinteraksi dengan *chitosan* adalah sitrat dari asam sitrat dalam formula (Miyazaki *et al.*, 1988; Chen *et al.*, 2014).

Analisis desain faktorial kemampuan *floating* sistem memperlihatkan semua formula memenuhi rentang 10-600 detik untuk respon *floating lag time* dengan persyaratan *floating duration time* selama 12 jam telah dipenuhi semua formula, sehingga untuk *floating duration time* tidak diikutsertakan untuk dianalisis dengan *software design expert* versi 9.04 karena diketahui tidak memiliki perbedaan respon yang signifikan. Hasil analisis respon *floating lag time* dengan *software* diperoleh efek faktor maupun interaksi seperti diperlihatkan Tabel 4.6 dan persamaan sebagai berikut:

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y = +89.29 + 38.21 * A + 33.71 * B + 17.79 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$Y = +61.63580 - 0.76914*hpmc - 1.53302*chitosan + 0.026358*hpmc*chitosan$$

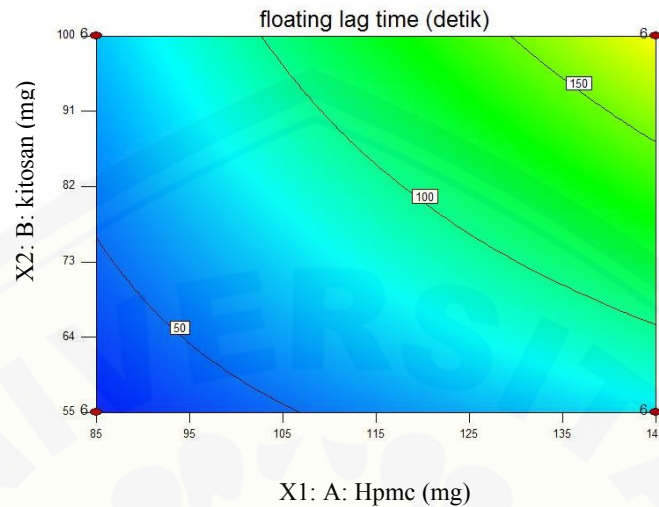
Tabel 4.6 Nilai efek faktor HPMC K4M, *Chitosan*, dan interaksinya terhadap respon *floating lag time*

Efek faktor	Respon floating lag time
HPMC	+77,25
<i>Chitosan</i>	+68,25
Efek interaksi	+34,75

Berdasarkan Tabel 4.6 dan persamaan dari *software design expert* versi 9.04 dapat diketahui bahwa efek faktor HPMC lebih dominan dibanding *chitosan* maupun interaksi keduanya yang mengindikasikan meningkatnya konsentrasi HPMC menyebabkan *floating lag time* lebih lama dibandingkan dengan menggunakan *chitosan* maupun interaksinya. Hal ini karena konsentrasi dari HPMC tinggi sehingga menghasilkan viskositas yang tinggi yang dapat mempengaruhi *floating lag time* dari tablet menjadi lebih lama. Efek faktor *chitosan* memiliki nilai positif namun tidak sebesar dari efek faktor HPMC yang mengindikasikan bahwa meningkatnya konsentrasi dari *chitosan* juga dapat meningkatkan *floating lag time* menjadi lebih lama tetapi kurang dari efek faktor HPMC. Hal ini karena *chitosan* mudah membentuk *swelling* pada kondisi asam dan adanya interaksi ionik antara asam sitrat dan *chitosan* sehingga memudahkan formula yang mengandung *chitosan* lebih banyak akan membentuk *swelling* yang lebih besar dan tersedia banyak ruang dalam matrik sehingga obat lebih mudah mengapung. Nilai dari efek interaksi dari HPMC dan *chitosan* diindikasikan dapat meningkatkan *floating lag time* tetapi lebih cepat jika dibandingkan dengan efek faktor HPMC dan efek faktor *chitosan*.

Mekanisme *floating* diawali dengan adanya kontak antara cairan lambung dengan sediaan yang akan menyebabkan polimer terhidrasi sehingga menghasilkan gas CO₂ dan menyebabkan tablet dapat mengapung. Percepatan *floating lag time* yang terjadi dikarenakan tingginya konsentrasi *chitosan* sehingga tablet lebih cepat mengembang dan memudahkan tablet untuk naik.

Persamaan umum yang diperoleh selanjutnya dapat digambarkan sebagai *response surface* seperti ditunjukkan pada gambar 4.3 .



Gambar 4.3 *Response surface floating lag time*

Pada Gambar 4.3 memperlihatkan garis melengkung menunjukkan indeks respon *floating lag time* yang dapat dihasilkan. Nilai respon dapat diperoleh dengan cara menarik garis dari kedua faktor secara tegak lurus sampai diperoleh perpotongan garis. Gambar di atas menunjukkan dengan meningkatnya aras HPMC dan *chitosan* akan menghasilkan respon yang meningkat pula (*floating lag time* lebih lama) seperti yang diperlihatkan pada warna hijau yang mendekati kuning dengan respon lebih besar dari 150 detik, sedangkan penurunan aras dari HPMC dan *chitosan* menghasilkan respon *floating lag time* cepat yaitu kurang dari 50 detik.

4.6 Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* digunakan untuk menggambarkan secara *in vitro* kemampuan sistem untuk berikatan dengan mukosa. Mukosa yang dipakai berasal dari mukosa lambung kelinci jantan berumur 7 bulan dengan berat 2 kg. Parameter yang diuji yaitu besarnya puncak yang terbentuk akibat perlekatan antara tablet dengan mukosa lambung, puncak tersebut dapat dilihat

menggunakan *texture exponent software*. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 4.7 (hasil selengkapnya pada Lampiran D2).

Tabel 4.7 Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive*

Formula	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)*
(1)	48,77±25,82
A	38,23±15,67
B	109,7±39,67
AB	65,57±14,01

*Data disajikan sebagai rerata ±SD (n=3)

Pada Tabel 4.7 menunjukkan hasil kekuatan *mucoadhesive* terbesar pada formula B dengan hasil formula B>AB>(1)>A. Berdasarkan persyaratan kekuatan *mucoadhesive* maka dapat disimpulkan bahwa formula (1) dan A tidak memenuhi syarat yaitu di bawah 50 gram. Hasil perbandingan kekuatan *mucoadhesive* yang diperoleh yaitu formula B (HPMC:*Chitosan* = 8,5:10) %^{b/b}) lebih besar dari formula AB ((HPMC:*Chitosan* = 14,5:10) %^{b/b}), (1) (HPMC:*Chitosan* = 8,5:5,5) %^{b/b}) dan formula A (HPMC:*Chitosan* =15:5,5) %^{b/b}). Formula B mengandung aras tinggi polimer *chitosan*. *Chitosan* merupakan polimer kationik yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih baik dibandingkan golongan *non ionic* (contohnya HPMC) (Muthukumaran *et al.*, 2012). HPMC juga diketahui memiliki kemampuan melekat yang lemah (Mortazavi, Moghimi, 2004).

Penggunaan secara bersamaan polimer HPMC dan *chitosan* seharusnya dapat meningkatkan kemampuan melekat tablet namun aras tinggi HPMC dan *chitosan* tidak menyebabkan peningkatan kekuatan *mucoadhesive* tablet jika dibandingkan aras tinggi dari *chitosan*. Hal ini terjadi karena perbedaan bagian lambung yang digunakan. Membran mukosa lambung memiliki ketebalan yang bervariasi yaitu sekitar 50-450 µm (Mihir *et al.*,2011). Penggunaan letak lambung yang berbeda memberikan hasil yang berbeda dipengaruhi oleh tebal tipisnya lapisan mukosa yang berperan dalam sistem *mucoadhesive*. Semakin tebal membran mukosa menyebabkan semakin kuat ikatan yang terbentuk antara

membran mukosa dengan tablet sehingga kekuatan *mucoadhesive* tablet menjadi lebih besar (Carvalho *et al.*,2010).

Mekanisme sistem *mucoadhesive* dibagi menjadi dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi atau penggabungan. Tahap pertama, terjadi kontak antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa yang menyebabkan polimer dalam tablet mengembang. Pada tahap kedua, polimer *mucoadhesive* dapat berikatan dengan membran mukosa karena adanya kelembaban. Kelembaban ini membentuk sistem menjadi kenyal atau plastis sehingga polimer *mucoadhesive* membentuk ikatan hidrogen dan *Van der Waals* yang lemah (Hogerstrom *et al.*, 2003). Ikatan hidrogen terbentuk karena adanya interaksi antara atom elektronegatif dan elektropositif tetapi tidak terjadi transfer elektron. Ikatan *Van der Waals* terjadi karena adanya interaksi antara dipol-dipol pada molekul polar atau gaya disperse substrat non polar (Roy *et al.*, 2009).

Analisis desain faktorial untuk respon *mucoadhesive* memperlihatkan formula (1) dan A tidak memenuhi respon yang diharapkan (50-100 gram). Selanjutnya dilakukan analisis dengan *software* diperoleh efek faktor maupun interaksinya seperti pada Tabel 4.8 dan persamaan sebagai berikut:

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y = +65.00 - 13.67*A + 22.00*B - 8.67*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y = -72.82099 + 0.53951*hpmc + 2.45432*chitosan -0.012840*hpmc*chitosan$$

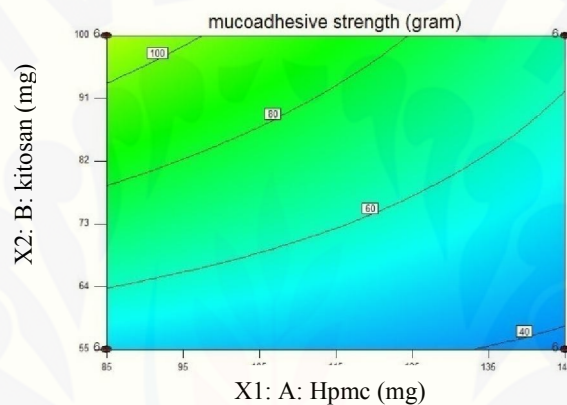
Tabel 4.8 Efek faktor HPMC K4M, *Chitosan* dan interaksi keduanya terhadap respon kekuatan *mucoadhesive*

Efek faktor	Respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>
HPMC	-27,335
<i>Chitosan</i>	+44,135
Efek Interaksi	-16,795

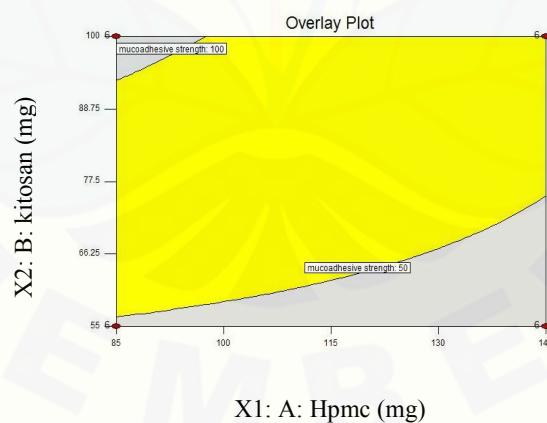
Berdasarkan Tabel 4.8 dapat diketahui bahwa *chitosan* menunjukkan efek faktor yang dominan dibandingkan HPMC maupun interaksinya sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan *chitosan* dapat meningkatkan kekuatan

mucoadhesive tablet. Hal ini terjadi karena *chitosan* termasuk polimer golongan kationik yang lebih mudah dihidrasi oleh cairan lambung dan memudahkan interpenetrasi ke dalam celah mukosa dan ikatan yang dihasilkan lebih kuat. *Chitosan* juga diketahui merupakan polimer kationik yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih baik dibandingkan golongan *non ionic* (contohnya HPMC) (Muthukumar *et al.*, 2012). Interaksi antara HPMC dan *chitosan* belum diketahui penjelasan yang dapat menurunkan respon kekuatan *mucoadhesive*.

Persamaan umum yang diperoleh selanjutnya dapat digambarkan sebagai *response surface* dan *overlay plot* seperti pada Gambar 4.4 (a) dan (b)



(a)



(b)

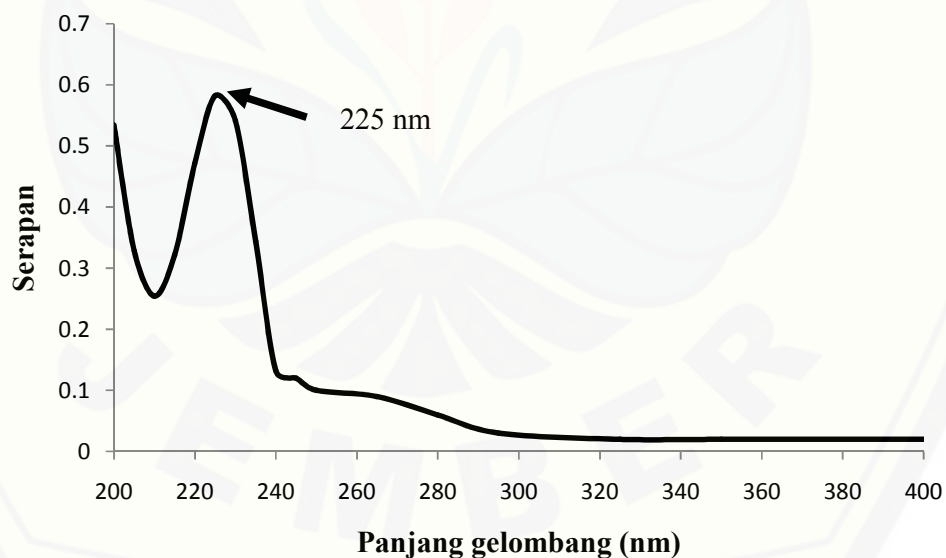
Gambar 4.4: (a) *response surface*; (b) *overlay plot* kekuatan *mucoadhesive*

Gambar 4.4 (a) memperlihatkan garis melengkung yang menunjukkan indeks respon kekuatan *mucoadhesive*. Nilai respon dapat diperoleh dengan cara menarik garis dari kedua faktor secara tegak lurus sampai diperoleh perpotongan garis. Gambar di atas menunjukkan dengan meningkatnya aras dari *chitosan* maka akan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* melebihi 100 gram, sedangkan aras tinggi HPMC dan aras rendah *chitosan* menunjukkan daerah dengan respon kekuatan *mucoadhesive* yang kecil di bawah 50 gram. Pada Gambar 4 (b) memperlihatkan daerah berwarna kuning merupakan daerah optimum yang dapat memberikan kekuatan *mucoadhesive* seperti yang diharapkan (>50 gram).

4.7 Hasil Pengujian Disolusi Tablet *Sustained Release Gliclazide*

4.7.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

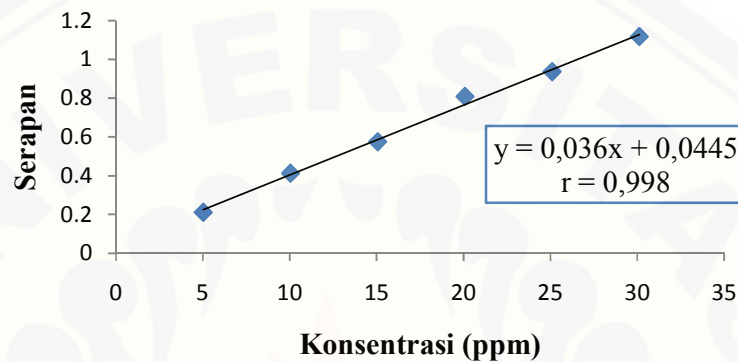
Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan standar *gliclazide* 15,06 ppm dalam pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2 pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran memperlihatkan serapan maksimum yaitu pada panjang gelombang 225 nm pada Gambar 4.5 (hasil gambar sesuai dengan gambar dari spektrofotometer seperti yang dilampirkan pada lampiran E.2).



Gambar 4.5 Spektra serapan larutan *gliclazide* 15,06 ppm dalam pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2

4.7.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku *Gliclazide*

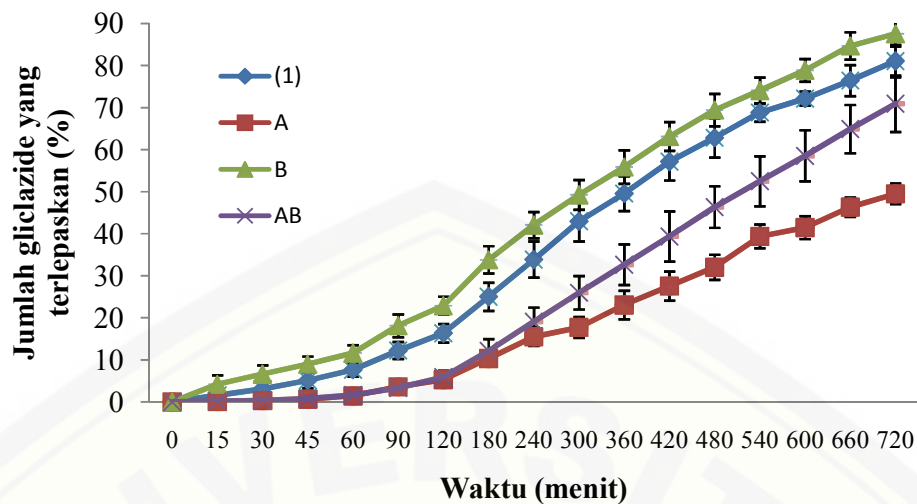
Pembuatan kurva baku *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan dari 6 seri larutan (5,02 ppm; 10,04 ppm; 15,06 ppm; 20,08 ppm; 25,1 ppm dan 30,12 ppm) hasil pengenceran satu macam larutan induk. Persamaan kurva baku *gliclazide* yang diperoleh pada panjang gelombang 225 nm adalah $y=0,036x+0,0445$; $r = 0,998$ seperti ditunjukkan pada Gambar 4.6 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.1).



Gambar 4.6 Kurva baku *gliclazide* dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2

4.7.3 Hasil Uji Disolusi *Gliclazide* dari Tablet

Uji disolusi *in vitro* bertujuan untuk mendapatkan gambaran bahan aktif obat dalam tubuh berdasarkan nilai serapan dari spektrofotometer. Pengujian disolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 900 mL. pengujian disolusi dilakukan selama 12 jam dan dilakukan sampling pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720. Hasil profil uji disolusi ke-4 formula dapat dilihat pada Gambar 4.7 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.4)



Gambar 4.7 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula

Berdasarkan Gambar 4.5 dapat diketahui bahwa hasil pelepasan *gliclazide* pada menit ke 720 dari yang terbesar hingga terkecil adalah formula $B > (1) > AB > A$. Berdasarkan hasil pada Gambar 4.7 dapat disimpulkan bahwa meningkatnya konsentrasi (aras tinggi) polimer HPMC akan menurunkan pelepasan obat. Formula (1) dan B memiliki jumlah polimer HPMC pada aras rendah, formula B memiliki jumlah polimer *chitosan* pada aras tinggi. *Chitosan* yang memiliki sifat mudah membentuk *swelling* pada kondisi asam dan adanya interaksi ionik antara asam sitrat dan *chitosan* sehingga memudahkan formula yang mengandung *chitosan* lebih banyak akan membentuk *swelling* yang lebih besar dan tersedia banyak ruang dalam matrik sehingga obat lebih mudah terlepas.

Konsentrasi tinggi dari HPMC akan menyebabkan perlambatan pelepasan obat dalam formula. Hal ini terjadi karena HPMC akan membentuk *gel-barrier* yang dapat mempengaruhi pelepasan obat. Semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin tinggi viskositasnya sehingga obat akan menjadi diperlambat pelepasannya (Bhise *et al.*, 2007).

4.7.4 Penentuan Parameter Disolusi DE_{720}

Penentuan parameter DE_{720} bertujuan untuk mendapatkan gambaran persentase obat yang dilepaskan dalam plasma. Perhitungan nilai DE_{720} diperoleh

dari perhitungan nilai AUC obat dibandingkan 100% disolusi obat selama 12 jam pengujian. Nilai efisiensi disolusi menunjukkan jumlah obat yang terlepas pada jangka waktu tertentu dibandingkan dengan jika obat terlepas secara keseluruhan dan dinyatakan dalam bentuk persentase. Hasil penentuan nilai DE_{720} dapat dilihat pada Tabel 4.9 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.6)

Tabel 4.9 Hasil penentuan DE_{720}

Formula	DE_{720} (%)
1	85,335
2	42,918
3	94,227
4	59,298

Pada Tabel 4.7 memperlihatkan hasil yang sebanding dengan hasil uji disolusi pada bahasan sebelumnya. Analisis desain faktorial untuk respon DE_{720} menunjukkan hanya formula AB yang memenuhi rentang respon yang diharapkan (49,72%-60,42%). Selanjutnya dilakukan analisis *software design expert* versi 9.04 diperoleh efek faktor maupun interaksinya seperti diperlihatkan Tabel 4.10 dan persamaan sebagai berikut:

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y = +70.44 - 19.34*A + 6.32*B + 1.87*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y = +147.52422 - 0.85949*hpmc - 0.038145*chitosan + 2.77337E-003*hpmc*chitosan$$

Tabel 4.10 Nilai efek faktor HPMC K4M, *Chitosan*, dan interaksi keduanya terhadap respon DE_{720}

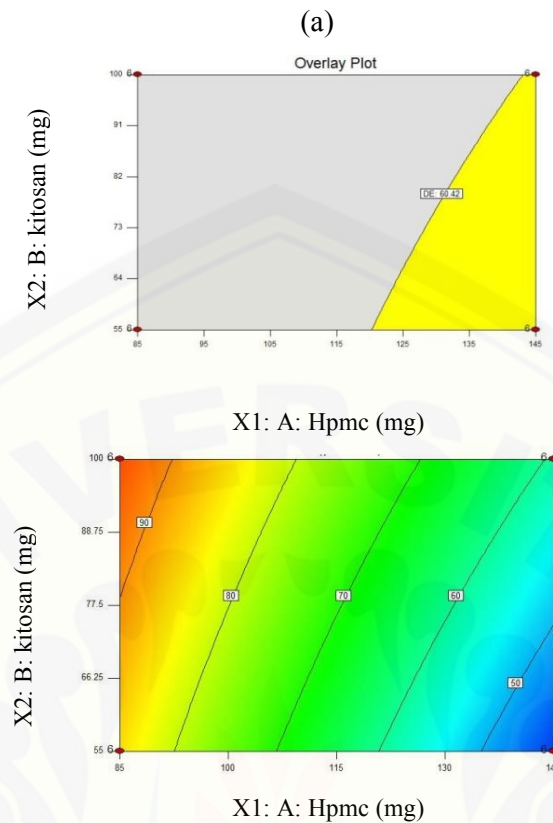
Efek faktor	Respon DE_{720}
HPMC	-38,673
Chitosan	+12,636
Efek interaksi	+3,744

Berdasarkan tabel 4.10 dan persamaan dari *software design expert* versi 9.04 menunjukkan bahwa efek faktor HPMC merupakan efek faktor yang dominan dibandingkan dengan efek faktor yang lain. Efek faktor HPMC memiliki nilai negatif yang dapat diindikasikan bahwa terjadi penghambatan proses pelepasan obat (DE_{720} kecil). Proses pelepasan (DE_{720}) kecil karena adanya viskositas HPMC yang dapat mempengaruhi pelepasan obat. Semakin tinggi kandungan HPMC maka viskositasnya semakin besar dan proses pelepasannya semakin kecil (Bhise *et al.*, 2007; Patel *et al.*, 2011). Efek faktor yang memberikan nilai positif mengindikasikan terjadinya peningkatan proses pelepasan obat (DE_{720} besar). Efek faktor *chitosan* memberikan nilai positif yang paling besar sehingga dipastikan *chitosan* menyebabkan peningkatan proses pelepasan obat. Hal ini karena formula yang mengandung *chitosan* bersifat lebih keropos pada proses disolusi dan pelepasan obatnya dilakukan secara difusi (Berger *et al.*, 2004). Efek interaksi antara HPMC dan *chitosan* juga memberikan nilai positif namun tidak sebesar efek faktor *chitosan*. Hal ini karena interaksi antara HPMC dan *chitosan* dapat menyeimbangkan antara HPMC dan *chitosan* sehingga proses pelepasan obat sesuai dengan yang diharapkan (49,72%-60,42%).

Tahapan pelepasan obat dari matriks diawali dari hidrasi matriks membentuk suatu *gel-barrier*. Pembentukan *gel-barrier* menentukan kecepatan obat terlepas dari matriks, semakin kuat ikatan *gel-barrier* semakin sulit obat terlepas. Ikatan yang terjadi pada *gel-barrier* adalah ikatan yang dibentuk antara rantai-rantai polimer.

Mekanisme pelepasan obat dari matriks diawali oleh cairan *gastrointestinal* yang berpenetrasi ke dalam matriks, yang menyebabkan hidrasi dan peregangan rantai dan membentuk lapisan *gel-barrier*. Lapisan tersebut akan mengontrol proses difusi air ke dalam sistem dan proses difusi obat ke luar sistem. Selain itu terdapat mekanisme lain yaitu erosi matriks.

Persamaan umum yang diperoleh selanjutnya dapat digambarkan sebagai *response surface* dan *overlay plot* seperti ditunjukkan pada Gambar 4.8 (a) dan (b)



Gambar 4.8: (a) *overlay plot* DE_{720} ; (b) *response surface*

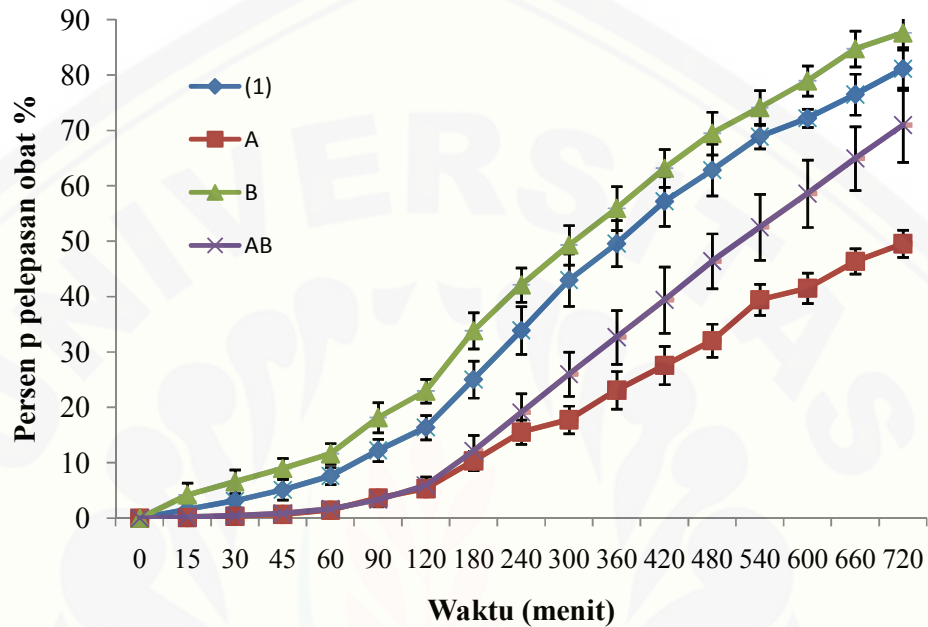
Pada Gambar 4.8 (b) memperlihatkan garis melengkung yang menunjukkan indeks respon DE_{720} yang dihasilkan. Nilai respon dapat diperoleh dengan cara menarik garis dari kedua faktor secara tegak lurus sampai diperoleh perpotongan garis. Gambar di atas menunjukkan dengan penurunan aras dari HPMC dan peningkatan aras dari *chitosan* akan meningkatkan respon seperti yang diperlihatkan pada warna merah namun tidak memasuki rentang (49,72%-60,42%), sedangkan peningkatan aras dari HPMC dan penurunan aras dari *chitosan* menunjukkan respon DE_{720} yang memenuhi rentang. Pada Gambar 4.8 (a) memperlihatkan daerah berwarna kuning merupakan daerah optimum dari kedua faktor yang dapat memberikan respon seperti yang diharapkan.

4.8 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan *Gliclazide* dari Tablet

Dari data hasil pengujian disolusi selanjutnya dilakukan analisis menggunakan beberapa persamaan yaitu persamaan orde nol, persamaan orde satu

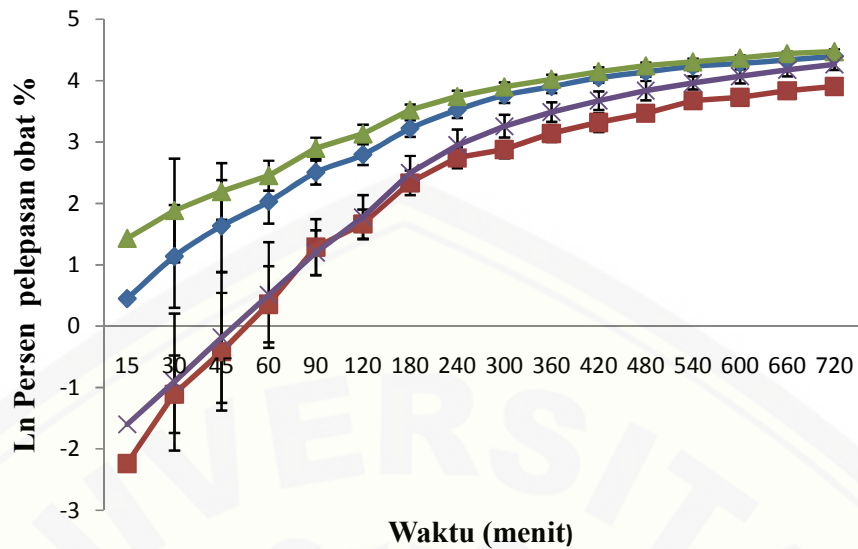
dan persamaan model *Higuchi*. Analisis kinetika pelepasan ini dilakukan untuk menentukan mekanisme pelepasan tiap formula.

Analisis kinetika pelepasan orde nol didapatkan dengan cara memplotkan jumlah obat yang terlepas terhadap waktu. Profil kinetika pelepasan orde nol dapat dilihat pada Gambar 4.9



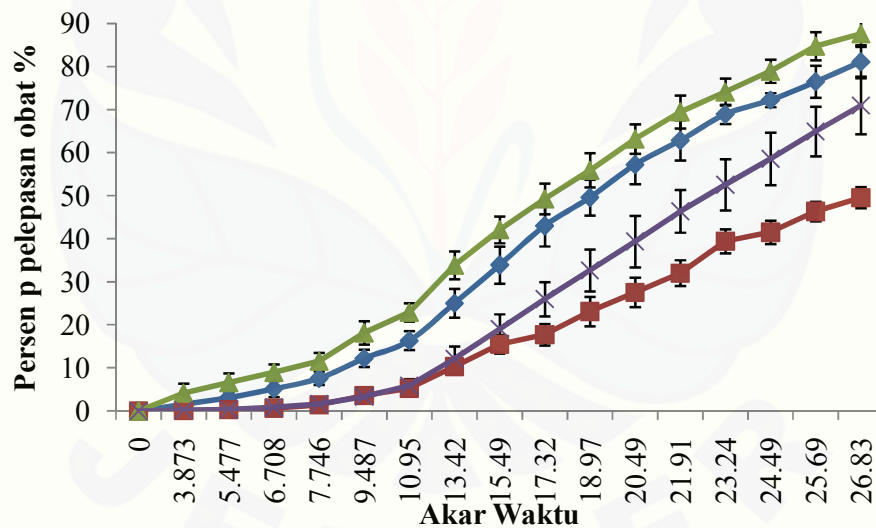
Gambar 4.9 Profil kinetika pelepasan orde nol keempat formula

Analisis kinetika pelepasan orde satu diperoleh dari plot \ln jumlah obat yang terlepaskan terhadap waktu. Profil kinetika pelepasan orde satu dapat dilihat pada Gambar 4.10



Gambar 4.10 Profil kinetika pelepasan orde satu keempat formula

Analisis kinetika pelepasan *Higuchi* didapatkan dengan cara memplotkan jumlah obat yang terlepas terhadap akar waktu. Profil kinetika pelepasan model *Higuchi* dapat dilihat pada Gambar 4.11



Gambar 4.11 Profil kinetika pelepasan model *Higuchi*

Dari ketiga persamaan yang dihasilkan diperoleh nilai r dan r^2 . Persamaan dengan nilai r^2 yang paling besar menunjukkan kinetika yang paling sesuai untuk

masing-masing formula (Basak *et al.*, 2008). Nilai r dan r^2 masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.11

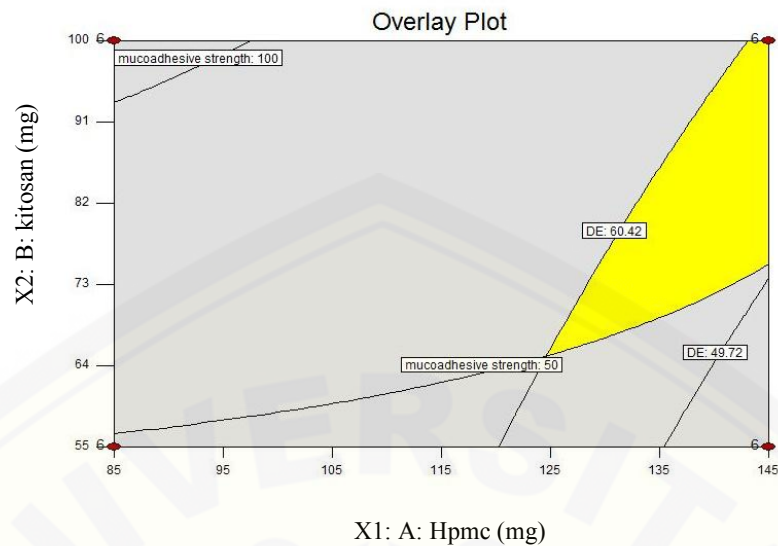
Tabel 4.11 Hasil analisa kinetika pelepasan *gliclazide* dari keempat formula

Formula	r tabel n = 14	Nilai r dan r^2		
		Orde nol	Orde satu	<i>Higuchi</i>
(1)	$r = 0,497$	$r = 0,992$ $r^2 = 0,984$	$r = 0,881$ $r^2 = 0,777$	$r = 0,994$ $r^2 = \mathbf{0,988}$
A	$r = 0,497$	$r = 0,998$ $r^2 = \mathbf{0,996}$	$r = 0,863$ $r^2 = 0,745$	$r = 0,976$ $r^2 = 0,952$
B	$r = 0,497$	$r = 0,989$ $r^2 = 0,979$	$r = 0,897$ $r^2 = 0,804$	$r = 0,997$ $r^2 = \mathbf{0,995}$
AB	$r = 0,497$	$r = 0,998$ $r^2 = \mathbf{0,996}$	$r = 0,887$ $r^2 = 0,786$	$r = 0,973$ $r^2 = 0,946$

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula memiliki harga r yang lebih besar dibandingkan dengan r tabel pada semua kinetika pelepasan yang dianalisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang linier antara x dan y . Nilai r^2 yang merupakan penentu kinetika pelepasan yang terjadi dengan nilai tertinggi pada formula (1) dan B menunjukkan model *Higuchi* sedangkan nilai r^2 pada formula A dan AB menunjukkan model pelepasan orde nol. Pada formula A dan AB mengikuti model pelepasan orde nol yang berarti mengikuti mekanisme pelepasan obat secara erosi matriks dan menunjukkan hubungan antara banyaknya obat yang terlepas terhadap waktu adalah linier. Mekanisme pelepasan obat pada formula (1) dan B mengikuti model *Higuchi* yang berarti kedua formula ini mengikuti mekanisme pelepasan obat secara difusi. Kedua formula ini menunjukkan hubungan antara banyaknya obat yang terlepas terhadap akar waktu adalah linier.

4.9 Hasil Penentuan Daerah Optimum

Daerah optimum merupakan daerah yang dapat memenuhi kriteria respon dan rentang aras faktor dari analisis dengan metode desain faktorial. Penentuan daerah optimum dilakukan dengan menggabungkan *overlay plot* semua respon menjadi *overlay plot super imposed* seperti ditunjukkan Gambar 4.12



Gambar 4.12 Overlay plot daerah optimum

Daerah optimum merupakan perpotongan dari tiga daerah yang memenuhi kriteria respon yang diharapkan yang meliputi *floating lag time* (10-600 detik), kekuatan *mucoadhesive* (50-100 gram), dan DE_{720} (49,72%-60,42%). Pada Gambar 4.13 daerah optimum ditunjukkan oleh warna kuning. Daerah optimum tersebut menunjukkan komposisi HPMC K4M dan *chitosan* yang dapat memberikan respon yang diharapkan. HPMC K4M dengan rentang 120,944 - 144,751 mg, sedangkan *chitosan* 55,095 – 74,142 mg.

Berdasarkan hasil optimasi diperoleh susunan komposisi HPMC K4M dan *chitosan* yang dapat memberikan respon sesuai yang diharapkan sebanyak 99 macam rancangan formula. Hasil selengkapnya dapat dilihat di Lampiran F.2.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut, yaitu:

1. Peningkatan aras *chitosan* dapat menurunkan respon *floating lag time* tetapi dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* sedangkan peningkatan aras HPMC dapat meningkatkan respon *floating lag time* namun menurunkan respon kekuatan *mucoadhesive* tablet. Interaksi keduanya dapat meningkatkan respon *floating lag time* dan menurunkan respon kekuatan *mucoadhesive*.
2. Peningkatan jumlah HPMC K4M dapat menurunkan respon D_{E720} sedangkan peningkatan *chitosan* dapat meningkatkan respon D_{E720} . Interaksi keduanya dapat meningkatkan respon D_{E720} .
3. Komposisi dari kombinasi polimer HPMC K4M dan *chitosan* yang dapat memberikan *floating lag time* 10-600 detik dengan *floating duration time* selama 12 jam, kekuatan *mucoadhesive* sebesar 50-100 gram, dan memiliki DE_{720} 49,72-60,42% yaitu jumlah HPMC K4M dengan rentang 120,944 -144,751 mg sedangkan *chitosan* 55,095 – 74,142 mg

5.2 Saran

1. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat memperbaiki sifat alir campuran serbuk dengan metode graulasi kering dan juga menguji batasan maksimum jumlah HPMC K4M maupun *chitosan* yang menghasilkan respon optimum.
2. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan pengujian *in vivo* formula optimum untuk mengetahui bioavailabilitas dan profil farmakokinetika obat yang sebenarnya

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Volume 36. *Diabetes Care*, 36 (1): 67-74.
- American Pharmacist Association. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. America: Lexi Comp.
- Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat*. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Arora, G., Malik, K., Singh, I. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Matrix Tablets of Taro Gum: Optimization Using Response Surface Methodology. *Polimery w Medycynie*. Vol. 41 (2).
- Aulton, M.E. 2002. *Pharmaceutics The Science of Dossage Form Design*. 2nd ed. London: Elsevier Science
- Basak, S.C., Kumar, K.S., Ramalingam, M. 2008. Design and Release Characteristics of Sustained Release Tablet Containing Metformin HCl. *Braz. J. Pharm. Sci.*, Vol. 44 (3)
- Behera, A.L., S.K., Sahoo, S.V., Patil. 2010. Preparation And In Vitro Characterization Of Oral Sustained Release Chitosan Coated Cefepime Hydrochloride Microspheres. *Int.J. PharmTech Res.*, Vol. 2 (1): 798-803
- Berger, J, Reist, M, Mayer, J. M., Felt O, Peppas, NA, Gurny, C. 2004. Structure and interaction in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical application. *Eur J Pharm.*, Vol 57:19-34.
- Bhise, K. S., Dhumal, R. S., Chauhan, B., Paradkar, A., Kadam, S. S., 2007. Effect of Oppositely Charged Polymer and Dissolution Medium on Swelling, Erosion, and Drug Release From Chitosan Matrices. *AAPS PharmSciTech.*, Vol. 8 (2)
- British Pharmacopoeia Commission. 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. Great Britain: Crown
- Bolton, S. dan Bon, C. 1997. *Pharmaceutical Statistic. Practical and Clinical Application I*. 3rd ed. Marcell Dekker Inc, New York.
- Carvalho, F.C., Bruschi, M.L., Evangelista, R.C., Gremiao, P.D. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery System. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 46 (1): 1-17

- Chen, Y.C., Ho, H.O., Chiu, C.C., Sheu, M.T. 2014. Development and Characterization of a Gastroretentive Dosage Form Composed of Chitosan and Hydroxyethyl Cellulose for Alendronate. *Drug Design, Development and Therapy*, Vol. 8: 67-78
- Costa, P. dan Lobo, J. M. S. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *EJPS.*, Vol.13: 123–133
- Chowdary, K.P.R. dan Hussainy,S. A. 2012. Formulation And Evaluation Of Floating Tablets Of Gliclazideemploying Hpmc And Carbopol. *Int. J. Chem. Sci.*, Vol. 10 (3): 1213-1220
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., dan Chowdhury, P. 2010. Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*. Vol. 67 (3): 217-223
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Dixit, Nikita. 2011. Floating Drug Delivery System. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, Vol. 7 (1): 6-20
- Fouladi, F. dan Mortazavi, S. A. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Gastroretentive Bupropion Hydrochloride Tablets. *Trop. J. Pharm. Res.*, Vol. 11 (3): 351-359
- Garg, R. dan Gupta, G.D. 2008. Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 7 (3): 1055-1066
- Gunawan, S.G. 2011. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Unversitas Indonesia
- Hadisoewigyo, L., dan Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Penerbit Pustaka Belajar.
- Hajare, A.A., Patil, V. A. 2012. Formulation and Characterization of Metformin Hydrochloride Floating Tablets. *Asian J. Pharm. Res.*, Vol. 2: 111-117
- Harding, S.E. 2003. Mucoadhesive Interaction. *Biochemical Society Transactions*, 31.
- Hogerstrom, H., Edsman, K., dan Strwmme, M. 2003. Low-Frequency Dielectric Spectroscopy As a Tool for Studying The Compatibility Between Pharmaceutical Gels and Mucus Tissue. *Journal of Pharmaceutical Science*. Vol. 92: 1869-1881.

- International Diabetes Federation. 2013. *IDF Diabetes Atlas Sixth Edition*. Brussels: IDF.
- Jones, D. 2004. *Pharmaceutical Application of polymers for Drug Delivery*. Vol 15.
- Kaurav, H., Kumar, S. L.H., dan Kaur, A. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carriers in Drug Delivery: A Review. *Int J. Drug Dev. & Res.* Vol. 4 (2)
- Kumar, S., Jamil, F., Rajput, M., Sharma, S. 2012. Gastro Retentive Drug Delivery System: Features and Facts. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, Vol. 3 (1).
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Li, J., dan Wu., Y. 2014. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*, Vol. 2: 21-43
- Lieberman, H.A., Lachman, L., dan Schwartz, J.B. 1990. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volume 1. Second Edition. Revised and Expanded. Marcell Dekker Inc
- Mehrban, S., Hassan, F., Hasan, S. M.F., Israr, F., Jabeen, S., Haque, N. 2013. Formulation Development and Evaluation of Sodium Bicarbonate Tablets by Direct Compression Method. *Journal of Basic & Applied Sciences*, Vol. 9: 231-235
- Mihir, S., Vijay, T., M.,R., Bhavesh, V. 2011. Gastroretentive Drug Delivery System: Stomach Specific Mucoadhesive Tablet. *Internal Research Journal of Pharmacy*. Vol. 2 (12): 90-96
- Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi C., Takada M., Hou, W.M. 1988. Sustained-Release and Intra-gastric-Floating Granules of Indomethacin Using Chitosan in Rabbits. *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 36 (10): 4033-4038
- Mortazavi, S.A. dan Moghimi, H.R. 2004. The Effect of Hydroxyl Containin Tablet Excipient on The Adhesive Duration of Some Mucoadhesive Polymer. *Daru*. Vol. 12 (1): 11-17
- Muthukumar, M., Dhachinamoorthi, D., Sekhar K.B.C. 2012. Fabrication and Evaluation of Sustained Release Mucoadhesive Bilayer Tablets Containing Nifedipine. *Pelagia Research Library*, Vol. 3 (3): 367-376
- Narang, Neha. 2011. An Updated Review On: Floating Drug Delivery System (Fdds). *Int. J. App. Pharm.*, Vol. 3: 1-7

- Nayak, A.K., Maji, R., Das, B. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3.
- Neetika, B., Arsh, D., Manish, G. 2012. An Overview On Various Approaches To Oral Controlled Drug Delivery System Via Gastroretentive Drug Delivery System. *IRJP.*, Vol. 3 (4)
- Nguyen, C., Christensen, J. M., Nguyen T. 2014. Application of D-Optimal Study Design with Contour Surface Response for Designing Sustained Release Gliclazide Matrix Tablets. *SciRes.*, Vol. 5: 620-635
- Ohwoavworhua, F.O. dan Adelakun, T.A. 2005. Some Physical Characteristics of Microcrystalline Cellulose Obtained from Raw Cotton of *Cochlospermum planchonii*. *Trop J Pharm Res.*, Vol. 4 (2): 501-507
- Patel, K., Biswal, B., Karna, N., Patel, J. 2011. Preparation And Evaluation of Gastro Retentive Floating Tablets of Mebendazole. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, Vol 3. (1): 63-65
- Patil, D.A., Patil G.B., Deshmukh P.K., Belgamwar V.S, Fursule R.A., 2009. Chitosan Coated Mucoadhesive Multiparticulate Drug Delivery System For Gliclazide. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 2 (2)
- Prajapati, S.K., Tripathi, P., Ubaidulla, U., Anand V. 2008. Design and Development of Gliclazide Mucoadhesive Microcapsules: In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, Vol. 9 (1)
- Rajeshbhai, T.H.K., Senthil, A., Gajendrasinh, C., Jyotindra P., Narayanswamy V.B. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Gliclazide. *IJRAP.*, Vol. 2 (4): 1368-1373
- Rowe, J.G., Sheskey, P.J. dan Weller, P.J. (Eds.). 2009. *Hand Book of Pharmaceutical Excipient. Sixth edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Roy, S., Pal, K., Anis, A., Pramanik, K., Prabhakar B. 2009. Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note. *Designed Monomers and Polymers*. Vol. 12: 483-495.
- Sandhyarani, G. dan Kumar, K.P. 2014. Formulation and Evaluation of Buccoadhesive Tablet of Nadolol. *Singapore Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 1 (1): 27-29.

- Sharma, S., Nanda, A., Singh, L. 2011. Gastroretentive Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, Vol. 2 (3)
- Shep, S., Dodiya, S., Lahoti S., Mayee R. 2011. Swelling System: A Novel Approach Towards Gastroretentive Drug Delivery System. *Indo-Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 1 (3): 234-242
- Singh, K.P., Kumar, S., Shukla, K., Sharan, G., Verma, P., dan Samiran, D. 2011. Bilayer and Floating-Bioadhesive tablets: Innovative approach to Gastroretention. *Journal of drug delivery & Therapeutics.*, Vol. 1 (1): 32-35
- Nangude, S.L., M.H., Vite, J.P., Ashtamkar, N.N., Chugh. 2012. Formulation and In Vitro Evaluation of Combined Floating Mucoadhesive Tablet of Clarithromycin by Using Natural Polymers. *IJRPBS.*, Vol 3 (4).
- Sreenivas, S.A., Pai, K.V., 2008. Thiolated Chitosans: Novel Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery – A Review. *Trop J Pharm Res.*, Vol. 7 (3): 1077-1088
- Uniprot. 2002. Diakses dari situs: <http://www.uniprot.org/taxonomy/9986>. pada tanggal 30 Juli 2015
- United State Pharmacopeial. 2007. *The United States Pharmacopeia 30 & The National Formulary 25*. United States Pharmacopeia Convention Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md 20852
- Velmurugan, S. dan Srinivas, P. 2013. Formulation and In Vitro Evaluation of Losartan Potassium Mucoadhesive Buccal Tablet. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol 6 (3): 125-130
- Vishal, R., Girish, S., K, Seth A., Sachinkumar, C. 2013. Formulation And Evaluation Of Gastro Retentive Drug Delivery System Of Gliclazide. *Pharma Science Monitor*, Vol. 4.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press
- Yadav, V. K., Gupta, A. B., Kumar, R., Yadav, J. S., dan Kumar, B. 2010. Mucoadhesive Polymers: Means of Improving the Mucoadhesive Properties of Drug Delivery System. *J. Chem. Pharm. Res.* Vol. 2(5): 418-432

Certificate of Analysis

Item Number : C-30240-00
 Description : GLICLAZIDE MICRONIZED
 Batch No. : 400203627

Manufacturing Date : 01-DEC-13
 Expired Date : 30-NOV-18

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	A white or almost white crystalline powder.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, sparingly soluble in acetone, slightly soluble in ethanol 96 %.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Loss on drying	≤ 0.25 %	0.03	%	Accept
50	Melting range	162 deg C – 166 deg C	164	deg C	Accept
60	Sulphated ash	≤ 0.1 %	0.0	%	Accept
70	Heavy metals	≤ 10 ppm (Method II)	≤ 10	ppm	Accept
80	Assay	99.0 % - 101.0 % (Calculated on the dried basis)	99.5	%	Accept

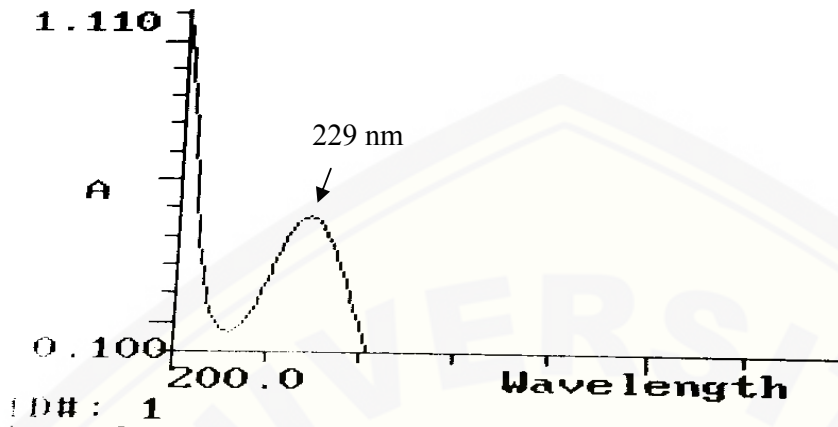
16 April 2014



Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager

B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk

B.1 Hasil *scanning* dan data serapan larutan *gliclazide* 15,15 ppm dalam larutan metanol dan dapar HCl pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400 nm



Panjang gelombang	Serapan
200	0.958
210	0.06
220	0.143
221	0.183
222	0.22
223	0.254
224	0.286
225	0.315
226	0.339
227	0.356
228	0.366
229	0.368
235	0.01

B.2 Hasil pengukuran serapan larutan *Gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl pH 1,2

Konsentrasi Gliclazide (ppm)	Serapan
10,10	0,133
15,15	0,367
20,20	0,599
25,25	0,829
30,30	1,055

Persamaan kurva baku $y=0,0457 x - 0,326$

B.3 Tabulasi hasil pengujian keseragaman *gliclazide* dalam campuran serbuk

Formula	Replikasi	Penimbangan sampel	Serapan	Kadar <i>Gliclazide</i>	Jumlah <i>Gliclazide</i> dalam sampel	Jumlah <i>Gliclazide</i> teoritis	% kadar
		(mg)		(ppm)	(mg)	(mg)	
(1)	1	401	0,377	15,38	30,76	30,075	102,28
	2	400	0,387	15,6	31,2	30	104
	3	402	0,400	15,89	31,78	31,2	105,41
	4	400	0,389	15,65	31,3	31,78	104,33
	5	403	0,386	15,58	31,6	31,3	103,09
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel \pm SD						
CV (%)							1,15
A	1	404	0,3	13,7	27,4	30,3	90,43
	2	404	0,303	13,76	27,52	30,3	90,83
	3	400	0,302	13,74	27,48	30	91,6
	4	400	0,299	13,68	27,36	30	91,2
	5	402	0,298	13,65	27,3	30,15	90,55
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel \pm SD						
CV (%)							0,53
B	1	401	0,366	15,14	30,28	30,075	100,68
	2	403	0,358	14,97	29,94	30,225	99,06
	3	403	0,359	14,99	29,98	30,225	99,19
	4	400	0,349	14,77	29,54	30	98,47
	5	401	0,355	14,9	29,8	30,075	99,09
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel \pm SD						
CV (%)							0,83
AB	1	401	0,375	15,34	30,68	30,075	102,01
	2	402	0,38	15,45	30,9	30,15	102,49
	3	401	0,373	15,29	30,58	30,075	101,68
	4	400	0,369	15,21	30,42	30	101,4
	5	401	0,377	15,38	30,76	30,075	102,28
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel \pm SD						
CV (%)							0,43

B.4 Contoh perhitungan kandungan *Gliclazide* dalam campuran serbuk

Pada perhitungan kadar *Gliclazide* pada campuran serbuk formula 1

Diketahui: penimbangan sejumlah serbuk yang mengandung *Gliclazide* sebanyak 30 mg adalah 400 mg

- Perhitungan kandungan *Gliclazide* dalam campuran serbuk

Serapan yang diperoleh adalah

Persamaan kurva baku *Gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 adalah

$$y = 0,0457x - 0,326$$

$$0,387 = 0,0457x - 0,326$$

$$X = 15,6 \text{ ppm}$$

Faktor pengenceran

$$\frac{15,6 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times \frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 0,312$$

Dalam 100 mL mengandung :

$$0,312 \text{ mg/mL} \times 100 \text{ mL} = 31,2 \text{ mg (dalam 400 mg campuran serbuk)}$$

- % Kadar = 31,2 mg

$$\frac{30,00 \text{ mg}}{30,00 \text{ mg}} \times 100 \% = 104 \%$$

C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet Matrik

C.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan mekanik tablet matrik

Kekerasan

Replikasi	Formula (1)	Kekerasan (Kg)		
		Formula A	Formula B	Formula AB
1	8	7	8	7
2	7	8	8	8
3	7	7	7	8
4	6	8	8	8
5	8	8	8	8
6	8	8	8	8
7	8	8	8	8
8	8	8	8	6
9	8	7	8	8
10	8	8	8	7
Rata-rata ± SD	7,6 ± 0,7	7,7 ± 0,48	7,9 ± 0,32	7,6 ± 0,7

Kerapuhan

Replikasi	(1)	Prosentase kerapuhan tablet (%)		
		A	B	AB
1	0,25	0,63	0,70	0,37
2	0,25	0,50	0,62	0,49
3	0,74	0,50	0,62	0,62
Rata-rata ± SD	0,41 ± 0,28	0,54 ± 0,07	0,65 ± 0,05	0,49 ± 0,13

C.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kandungan tablet

Formula	Replikasi	Penimbangan (mg)	Serapan	Kadar <i>Gliclazide</i> (ppm)	Jumlah <i>Gliclazide</i> penelitian (mg)	Jumlah <i>Gliclazide</i> teoritis (mg)	Kadar <i>Gliclazide</i> (%)	Rata-rata % kadar \pm SD	CV (%)
(1)	1	404	0,356	14,92	29,84	30,30	98,48	101,16 \pm 2,59	2,56
	2	405	0,355	14,90	29,8	30,375	98,11		
	3	405	0,349	14,77	29,54	30,375	97,25		
	4	406	0,392	15,71	31,42	30,45	103,18		
	5	403	0,390	15,66	31,32	30,225	103,62		
	6	406	0,400	15,88	31,76	30,45	104,3		
	7	405	0,366	15,14	30,28	30,375	99,69		
	8	402	0,376	15,36	30,72	30,15	101,89		
	9	401	0,386	15,58	31,16	30,075	103,61		
	10	403	0,375	15,34	30,68	30,225	101,51		
A	1	405	0,395	15,72	31,44	30,375	103,51	104,55 \pm 0,69	0,66
	2	403	0,394	15,75	31,50	30,225	103,82		
	3	403	0,403	15,95	31,90	30,225	105,54		
	4	404	0,393	15,73	31,46	30,3	103,83		
	5	404	0,398	15,84	31,68	30,3	104,55		
	6	403	0,401	15,91	31,82	30,225	105,27		
	7	405	0,403	15,95	31,90	30,375	105,02		
	8	402	0,399	15,86	31,72	30,15	105,21		
	9	403	0,395	15,77	31,54	30,225	104,35		
	10	404	0,397	15,82	31,64	30,3	104,42		
B	1	406	0,400	15,89	31,78	30,45	104,37	103,28 \pm 2,79	2,70
	2	404	0,357	14,95	29,9	30,3	98,35		
	3	405	0,393	15,73	31,46	30,375	103,57		
	4	407	0,403	15,95	31,9	30,525	104,5		
	5	402	0,402	15,93	31,86	30,15	105,67		
	6	406	0,401	15,91	31,82	30,45	104,49		
	7	406	0,356	14,92	29,84	30,45	97,99		
	8	405	0,405	15,99	31,98	30,375	105,28		
	9	404	0,403	15,95	31,9	30,3	105,28		
	10	404	0,389	15,65	31,3	30,3	103,3		
AB	1	402	0,360	15,01	30,02	30,15	99,57	103,35 \pm 3,02	2,92
	2	404	0,360	15,01	30,02	30,3	99,07		
	3	400	0,381	15,47	30,94	30	103,13		
	4	401	0,375	15,33	30,66	30,075	101,95		
	5	400	0,377	15,38	30,76	30	102,53		
	6	402	0,377	15,38	30,76	30,15	102,02		
	7	406	0,43	16,54	33,08	30,45	108,64		
	8	408	0,402	15,93	31,86	30,6	104,12		
	9	404	0,41	16,11	32,22	30,3	106,34		
	10	407	0,414	16,2	32,4	30,525	106,14		

C.3 Contoh perhitungan kandungan *Gliclazide* dalam tablet

Diketahui: penimbangan tablet adalah 404 mg pada formula I

- Perhitungan kandungan Gliclazide dalam tablet (secara teoritis) adalah 30,30 mg
Serapan yang diperoleh adalah 0,356

Persamaan kurva baku Gliclazide dalam metanol dan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 adalah

$$y = 0,0457x - 0,326$$

$$0,356 = 0,0457x - 0,326$$

$$X = 14,92 \text{ ppm}$$

Faktor pengenceran

$$\frac{14,92 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times \frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 0,2984$$

Dalam 100 mL mengandung :

$$0,2984 \text{ mg/mL} \times 100 \text{ mL} = 29,84 \text{ mg (dalam tablet)}$$

- % Kadar = $\frac{29,84 \text{ mg}}{30,30 \text{ mg}} \times 100 \% = 98,48\%$

D. Hasil Evaluasi Sifat Gastroretentive Tablet *Gliclazide*

D.1 Tabulasi hasil pengujian kemampuan *floating*

Formula	Replikasi	floating lag time (detik)	Formula	Replikasi	Floating lag time (detik)
(1)	1	39	C	1	165
	2	36		2	228
	3	38		3	184
	4	29		4	203
	5	34		5	120
	6	35		6	174
		Rata-rata±SD		33,5±5,09	
B	1	44	A	1	90
	2	68		2	58
	3	75		3	99
	4	80		4	59
	5	52		5	70
	6	83		6	80
		Rata-rata±SD		67±15,77	

Formula	Replikasi	Rata-rata <i>floating duration time (jam)</i>
1	6	12
2	6	12
3	6	12

4 6 12
D.2 Tabulasi hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive*

Replikasi	Formula (1)	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)		
		Formula A	Formula B	Formula AB
1	77,6	44	152,4	64,9
2	40,9	50,2	102,7	79,9
3	27,8	20,5	74	51,9
Rat-rata ± SD	48,77±25,82	38,23±15,67	109,7±39,67	65,57±14,01

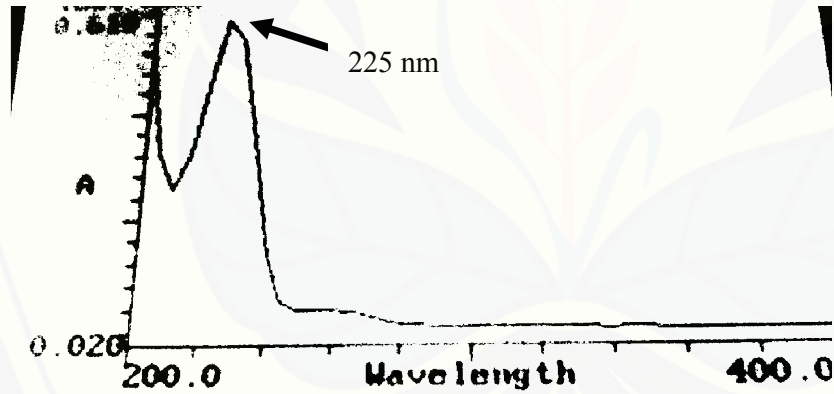
E. Hasil Pengujian Pelepasan Gliclazide

E.1 Hasil pengukuran serapan larutan Gliclazide dalam dapar HCl pH 1,2

Konsentrasi Gliclazide (ppm)	Serapan
5,02	0,212
10,04	0,413
15,06	0,575
20,08	0,808
25,1	0,936
30,12	1,116

Persamaan kurva baku $y=0,036 x +0,0445$

E.2 Hasil *scanning* dan data serapan larutan *gliclazide* 15,06 ppm dalam pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400 nm



Panjang gelombang	Serapan
200	0.534
205	0.328
210	0.254
215	0.321
220	0.471
225	0.582
230	0.541
235	0.344

240	0.132
245	0.12
250	0.1
265	0.09
280	0.06
295	0.03
325	0.02
350	0.02
400	0.02

E.3 Tabulasi hasil serapan Gliclazide

Waktu Sampling	Replikasi	Serapan			
		Formula (1)	Formula A	Formula B	Formula AB
15 menit	1	0,086	0,046	0,127	0,045
	2	0,060	0,046	0,101	0,047
	3	0,049	0,045	0,078	0,045
	4	0,076	0,045	0,053	0,051
	5	0,059	0,047	0,118	0,049
	6	0,052	0,046	0,104	0,045
30 menit	1	0,112	0,047	0,146	0,049
	2	0,067	0,052	0,141	0,048
	3	0,054	0,051	0,128	0,047
	4	0,069	0,045	0,075	0,053
	5	0,080	0,049	0,145	0,055
	6	0,113	0,048	0,125	0,045
45 menit	1	0,127	0,051	0,176	0,053
	2	0,087	0,059	0,162	0,052
	3	0,091	0,056	0,170	0,048
	4	0,111	0,047	0,112	0,068
	5	0,087	0,050	0,159	0,061
	6	0,139	0,050	0,159	0,047
60 menit	1	0,161	0,056	0,218	0,066
	2	0,121	0,065	0,182	0,062
	3	0,124	0,080	0,203	0,060
	4	0,143	0,062	0,149	0,081
	5	0,130	0,057	0,192	0,065
	6	0,160	0,055	0,188	0,057
Menit 90	1	0,215	0,078	0,312	0,081
	2	0,162	0,091	0,277	0,107
	3	0,174	0,102	0,305	0,069
	4	0,210	0,085	0,231	0,102
	5	0,179	0,081	0,250	0,078
	6	0,219	0,104	0,243	0,077
Menit 120	1	0,266	0,100	0,333	0,123
	2	0,213	0,121	0,317	0,140
	3	0,220	0,124	0,371	0,093

	4	0,252	0,103	0,304	0,134
	5	0,228	0,095	0,344	0,097
	6	0,278	0,123	0,303	0,119
Menit 180	1	0,357	0,161	0,454	0,217
	2	0,229	0,198	0,449	0,234
	3	0,321	0,187	0,524	0,156
	4	0,375	0,155	0,404	0,207
	5	0,327	0,149	0,449	0,146
	6	0,409	0,196	0,428	0,211
Menit 240	1	0,470	0,224	0,569	0,293
	2	0,401	0,265	0,543	0,324
	3	0,436	0,263	0,639	0,238
	4	0,477	0,221	0,553	0,290
	5	0,406	0,209	0,557	0,223
	6	0,540	0,264	0,530	0,320
Menit 300	1	0,588	0,247	0,673	0,385
	2	0,499	0,277	0,619	0,405
	3	0,559	0,296	0,733	0,317
	4	0,557	0,235	0,636	0,368
	5	0,520	0,237	0,625	0,299
	6	0,662	0,307	0,628	0,424
Menit 360	1	0,647	0,281	0,749	0,478
	2	0,577	0,330	0,693	0,487
	3	0,624	0,378	0,823	0,395
	4	0,634	0,284	0,718	0,443
	5	0,640	0,295	0,714	0,363
	6	0,730	0,355	0,696	0,522
Menit 420	1	0,714	0,350	0,821	0,576
	2	0,649	0,381	0,778	0,568
	3	0,720	0,446	0,132	0,469
	4	0,730	0,345	0,815	0,518
	5	0,776	0,371	0,800	0,424
	6	0,804	0,435	0,783	0,623
Menit 480	1	0,788	0,407	0,886	0,655
	2	0,715	0,437	0,864	0,625
	3	0,773	0,501	0,141	0,583
	4	0,788	0,431	0,888	0,596
	5	0,856	0,409	0,869	0,528
	6	0,866	0,472	0,869	0,703
Menit 540	1	0,856	0,501	0,136	0,758
	2	0,825	0,544	0,136	0,719
	3	0,129	0,592	0,145	0,631
	4	0,899	0,541	0,137	0,657
	5	0,129	0,497	0,135	0,592
	6	0,131	0,529	0,135	0,773
Menit 600	1	0,898	0,524	0,141	0,825
	2	0,881	0,566	0,142	0,786
	3	0,137	0,617	0,150	0,724

	4	0,132	0,542	0,144	0,720
	5	0,132	0,533	0,142	0,655
	6	0,133	0,564	0,142	0,853
Menit 660	1	0,135	0,611	0,148	0,893
	2	0,132	0,605	0,148	0,851
	3	0,144	0,671	0,159	0,801
	4	0,141	0,598	0,151	0,811
	5	0,141	0,597	0,149	0,733
	6	0,136	0,615	0,149	0,135
Menit 720	1	0,145	0,627	0,150	0,143
	2	0,134	0,645	0,153	0,134
	3	0,147	0,705	0,161	0,862
	4	0,147	0,628	0,156	0,855
	5	0,146	0,646	0,153	0,807
	6	0,145	0,669	0,154	0,143

E.4 Tabulasi hasil penentuan persen pelepasan *Gliclazide*

Waktu uji (menit)	Replikasi	Jumlah <i>Gliclazide</i> yang terlepas (%)			
		(1)	A	B	AB
15	1	3,3885808	0,12224	6,581447243	0,04317237
	2	1,2685155	0,12224	4,52439	0,19859
	3	0,3699837	0,04264	2,673892254	0,04317237
	4	2,5722675	0,04264	0,67995	0,52382
	5	1,1862969	0,19615	5,864201466	0,359769747
	6	0,6137031	0,11939	4,74817	0,04317
30	1	5,5302196	0,19682	8,132468282	0,360007195
	2	1,8451497	0,5948	7,72237	0,28315
	3	0,7801752	0,51761	6,676485177	0,198830349
	4	2,0167575	0,04288	2,43951	0,685
	5	2,9170982	0,35642	8,048191903	0,845279021
	6	5,5971763	0,2764	6,4469	0,04341
45	1	6,7850031	0,51912	10,56972968	0,684339623
	2	3,4056675	1,15239	9,43732	0,60418
	3	3,8030520	0,91559	10,06122824	0,283389191
	4	5,4545256	0,19946	5,40222	1,88895
	5	3,477324	0,44081	9,208313994	1,327691398
	6	7,7480075	0,43995	9,1934	0,20195
60	1	9,596929	0,9171	13,97552247	1,727106332
	2	6,28140098	1,63344	11,084	1,40761
	3	6,2523191	2,81669	12,7471401	1,246245283
	4	7,03773132	1,38596	8,38115	2,93832
	5	7,0213419	0,9947	11,88939735	1,657311001
	6	9,50527879	0,83749	11,556	1,00318

90	1	14,053807	2,65902	21,54541042	2,936764471
	2	9,66028728	3,6948	18,7213	5,0159
	3	10,632397	4,56903	20,95023127	1,972623281
	4	13,6007692	3,21006	14,9654	4,63523
	5	11,059078	2,89623	16,57889369	2,705364886
	6	14,3727974	4,71384	16,0056	2,60895
120	1	18,294127	4,41048	23,33821645	6,314520307
	2	13,8768181	6,08583	22,0107	7,68268
	3	14,443229	6,33092	26,32620497	3,903150624
	4	17,1047496	4,65186	20,8684	7,21922
	5	15,118811	4,01791	24,16567851	4,239785737
	6	19,2638657	6,24066	20,8753	5,98207
180	1	25,819664	9,25583	33,10740373	13,86682555
	2	20,9704096	12,2025	32,6479	15,2425
	3	22,764424	11,343	38,6769262	8,964159738
	4	27,2344449	8,78501	28,9551	13,0984
	5	23,279169	8,30676	32,66012783	8,182948513
	6	30,0570974	12,0398	30,9584	13,3743
240	1	35,191917	14,284	42,46771932	20,02139942
	2	29,4092883	17,5623	40,342	22,527
	3	32,270266	17,4088	48,0393218	15,57255437
	4	35,7044961	13,2563	40,9846	19,8098
	5	29,86014	13,0938	41,44443768	14,38687848
	6	40,9091153	17,4783	39,2458	22,1684
300	1	45,014294	16,1786	50,98914425	27,49018628
	2	37,5592052	18,6076	46,6143	29,1287
	3	42,488394	20,1133	55,81673334	21,97525999
	4	42,4173803	15,2247	47,8349	26,1577
	5	39,330768	15,3769	47,0915145	20,54409594
	6	51,085825	20,9708	47,291	30,6132
360	1	50,073983	18,8762	57,31836484	35,08291669
	2	44,135122	22,8931	52,7477	35,8495
	3	48,034185	26,7011	63,29120896	28,33500192
	4	48,9312073	19,1793	54,6356	32,3096
	5	49,322412	26,0127	54,46111444	25,77631948
	6	56,9127157	24,877	52,9693	38,6088
420	1	55,806161	24,5047	63,36529184	43,10225632
	2	50,2469002	27,0481	61,3808	42,5201
	3	56,105129	32,2188	69,77366911	34,41246562
	4	57,0358762	24,1017	62,6486	38,4716
	5	60,689207	26,1885	61,61163883	30,80069539

	6	63,2693144	31,3227	60,198	46,9065
480	1	62,126289	29,1546	68,89867086	49,63922945
	2	55,9211579	31,6204	67,0187	47,2979
	3	60,754107	36,7426	77,14695569	43,69423729
	4	62,0711046	31,0207	68,8104	44,8967
	5	67,536298	29,3295	67,45145394	39,25679549
	6	68,6608135	34,4204	67,3789	53,5218
540	1	68,009705	36,7316	73,30251833	58,16801743
	2	65,1781498	40,2338	72,6427	55,094
	3	69,122349	44,1331	80,36021677	47,78778382
	4	71,4781747	39,8873	73,7042	50,0321
	5	68,858075	36,4525	72,29837424	44,62129341
	6	70,7373573	39,126	72,2697	59,4525
600	1	71,809453	38,7493	76,86005738	63,83529757
	2	70,5643532	42,1849	77,4339	60,7442
	3	75,318108	46,3325	84,11858464	55,50023985
	4	71,6476346	40,1883	79,643	55,3383
	5	71,530179	39,4919	77,8068218	49,89900048
	6	72,3523654	42,094	77,7208	66,1626
660	1	74,026101	45,8371	82,54064393	69,61836601
	2	71,5008157	45,51	82,8275	66,2799
	3	81,278956	50,8453	91,11890341	61,95852414
	4	78,6068515	44,8108	85,0367	62,9172
	5	78,959217	44,7642	83,57347785	56,41323617
	6	74,5252855	46,3564	83,2579	72,4145
720	1	81,895595	47,3341	84,1759643	78,7464023
	2	73,3507341	48,909	86,2416	71,6374
	3	83,24633	53,8181	92,8689831	67,15551327
	4	83,2169657	47,4391	89,1967	66,7945
	5	82,893964	48,8704	86,09818298	62,61644372
	6	82,1598695	50,8685	87,0736	78,8327

E.5 Contoh perhitungan persen pelepasan *gliclazide*

- Pada perhitungan pengambilan larutan uji Formula 1 replikasi 1

Diketahui : Serapan pada t_{15} = 0,086

Serapan pada t_{30} = 0,112

Persamaan regresi $y=0,036 x +0,0445$

Pengambilan larutan uji pada $t= 15$ menit

$y=0,036 x +0,0445$

$$0,086 = 0,036 \times +0,0445$$

$$X = 1,154 \text{ ppm}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 1,154 mg *gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2:

$$900 \text{ mL}/1000 \text{ mL} \times 1,154 \text{ mg} = 1,0386 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan Gliclazide pada } t_{15} = 1,0386 \text{ mg}/30,65 \text{ mg} \times 100 \% = 3,3885\%$$

- Pengambilan larutan uji pada $t = 30$ menit

$$y = 0,036 \times +0,0445$$

$$0,112 = 0,036 \times +0,0445$$

$$X = 1,877 \text{ ppm}$$

Faktor koreksi

$$1,877 + (5 \text{ mL}/900 \text{ mL} \times 1,154) = 1,88335 \text{ ppm}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 1,88335 mg *gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2 :

$$900 \text{ mL}/1000 \text{ mL} \times 1,88335 = 1,69501 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan } \textit{gliclazide} \text{ pada } t = 30 \text{ menit} : 1,69501 \text{ mg}/30,65 \text{ mg} \times 100 \% = 5,5302\%$$

E.6 Tabulasi hasil penentuan DE_{720}

Formula	Waktu uji (menit)	Rata-rata jumlah obat yang terlepaskan (%)	DE_{720} (%)
1	15	1,567	85,335
	30	3,114	
	45	5,115	
	60	7,616	
	90	12,23	
	120	16,35	
	180	25,021	
	240	33,891	
	300	42,983	
	360	49,568	
	420	57,192	
	480	62,845	
	540	68,897	
	600	72,203	
660	76,482		
720	81,127		
2	15	0,107	42,918
	30	0,331	

	45	0,661	
	60	1,431	
	90	3,624	
	120	5,29	
	180	10,322	
	240	15,514	
	300	17,745	
	360	23,09	
	420	27,564	
	480	32,048	
	540	39,427	
	600	41,507	
	660	46,354	
	720	49,54	
3	15	4,179	94,227
	30	6,578	
	45	8,979	
	60	11,606	
	90	18,128	
	120	22,931	
	180	33,834	
	240	42,087	
	300	49,273	
	360	55,904	
	420	63,163	
	480	69,451	
	540	74,096	
	600	78,931	
	660	84,726	
	720	87,609	
4	15	0,202	59,298
	30	0,403	
	45	0,832	
	60	1,663	
	90	3,312	
	120	5,89	
	180	12,122	
	240	19,081	
	300	25,985	
	360	32,66	
	420	39,369	
	480	46,384	
	540	52,526	
	600	58,58	
	660	64,934	
	720	70,964	

E.7 Contoh perhitungan DE₇₂₀

Waktu	Kons (ppm)
0	0
15	1,154
30	1,877
45	2,294
60	3,239
90	4,739
120	6,157
180	8,686
240	11,83
300	15,11
360	16,75
420	18,61
480	20,66
540	22,55
600	23,72
660	2,521
720	2,789

- C pada t₁₅ = 1,154

Dalam 900 mL

$$900 \times 1,154 = 1038,6$$

Maka Dalam 1000 mL

$$1038,6/1000 = 1,0386$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_0^{15} = (1,0386 \times 15) / 2 = 7,7895$$

- C pada t₃₀

Dalam 900 mL

$$900 \times 1,877 = 1689,3$$

Faktor koreksi

$$1038,6 + 1689,3 = 2727,9$$

Maka Dalam 1000 mL

$$2727,9/1000 = 2,7279$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_{15}^{30} = \frac{(1,0386 + 2,7279) \times 15}{2} = 28,249$$

2

Jumlah AUC total (AUC_0^{720}) = 18904

$$DE_{720} = (18904/22068) \times 100 = 85,662$$

F, Hasil analisis *design expert*

F.1 Hasil respon dan konstanta persamaan desain factorial

Response 1 floating lag time

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	69904.13	3	23301.38	49.57	< 0.0001	Significant
<i>A-hpmc</i>	35037.04	1	35037.04	74.54	< 0.0001	
<i>B-kitosan</i>	27270.04	1	27270.04	58.02	< 0.0001	
<i>AB</i>	7597.04	1	7597.04	16.16	0.0007	
Pure Error	9400.83	20	470.04			
Cor Total	79304.96	23				

Std. Dev.	21.68	R-Squared	0.8815
Mean	89.29	Adj R-Squared	0.8637
C.V. %	24.28	Pred R-Squared	0.8293
PRESS	13537.20	Adeq Precision	16.251

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	89.29	1	4.43	80.06	98.52	
<i>A-hpmc</i>	38.21	1	4.43	28.98	47.44	1.00
<i>B-kitosan</i>	33.71	1	4.43	24.48	42.94	1.00
<i>AB</i>	17.79	1	4.43	8.56	27.02	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{floating lag time} = & \\ & +89.29 \\ & +38.21 * A \\ & +33.71 * B \\ & +17.79 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\text{floating lag time} =$$

$$\begin{aligned}
 &+61.63580 \\
 &-0.76914 * \text{hpmc} \\
 &-1.53302 * \text{kitosan} \\
 &+0.026358 * \text{hpmc} * \text{kitosan}
 \end{aligned}$$

Response 2 floating duration time

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0.000	3	0.000		
<i>A-hpmc</i>	<i>3.155E-030</i>	<i>1</i>	<i>3.155E-030</i>		
<i>B-kitosan</i>	<i>3.155E-030</i>	<i>1</i>	<i>3.155E-030</i>		
<i>AB</i>	<i>3.155E-030</i>	<i>1</i>	<i>3.155E-030</i>		
Pure Error	0.000	20	0.000		
Cor Total	0.000	23			

Std. Dev. 0.000 R-Squared
 Mean 12.00 Adj R-Squared
 C.V. % 0.000 Pred R-Squared
 PRESS 0.000 Adeq Precision

Factor	Coefficient Estimate	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	12.00	3.626E-016	12.00	12.00	
A-hpmc	-3.626E-016	3.626E-016	-1.119E-015	3.938E-016	1.00
B-kitosan	-3.626E-016	3.626E-016	-1.119E-015	3.938E-016	1.00
AB	3.626E-016	3.626E-016	-3.938E-016	1.119E-015	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{floating duration time} = & \\
 &+12.00 \\
 &-3.626E-016 * A \\
 &-3.626E-016 * B \\
 &+3.626E-016 * AB
 \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{floating duration time} = & \\
 &+12.00000
 \end{aligned}$$

-5.37181E-017 * hpmc
 -7.78913E-017 * kitosan
 +5.37181E-019 * hpmc * kitosan

Response 3 mucoadhesive strength

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	8950.67	3	2983.56	4.45	0.0406	significant
<i>A-hpmc</i>	2241.33	1	2241.33	3.34	0.1049	
<i>B-kitosan</i>	5808.00	1	5808.00	8.66	0.0186	
<i>AB</i>	901.33	1	901.33	1.34	0.2798	
Pure Error	5365.33	8	670.67			
Cor Total	14316.00	11				

Std. Dev. 25.90 R-Squared 0.6252
 Mean 65.00 Adj R-Squared 0.4847
 C.V. % 39.84 Pred R-Squared 0.1567
 PRESS 12072.00 Adeq Precision 4.771

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	65.00	1	7.48	47.76	82.24	
A-hpmc	-13.67	1	7.48	-30.91	3.57	1.00
B-kitosan	22.00	1	7.48	4.76	39.24	1.00
AB	-8.67	1	7.48	-25.91	8.57	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{mucoadhesive strength} = & \\ & +65.00 \\ & -13.67 * A \\ & +22.00 * B \\ & -8.67 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{mucoadhesive strength} = & \\ & -72.82099 \\ & +0.53951 * \text{hpmc} \end{aligned}$$

$$+2.45432 * \text{kitosan}$$

$$-0.012840 * \text{hpmc} * \text{kitosan}$$

Response 4 DE 720

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	10015.72	3	3338.57	123.37	< 0.0001	significant
<i>A-hpmc</i>	8973.65	1	8973.65	331.60	< 0.0001	
<i>B-kitosan</i>	957.96	1	957.96	35.40	< 0.0001	
<i>AB</i>	84.11	1	84.11	3.11	0.0932	
Pure Error	541.23	20	27.06			
Cor Total	10556.95	23				

Std. Dev.	5.20	R-Squared	0.9487
Mean	70.44	Adj R-Squared	0.9410
C.V. %	7.38	Pred R-Squared	0.9262
PRESS	779.37	Adeq Precision	24.160

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	70.44	1	1.06	68.23	72.66	
A-hpmc	-19.34	1	1.06	-21.55	-17.12	1.00
B-kitosan	6.32	1	1.06	4.10	8.53	1.00
AB	1.87	1	1.06	-0.34	4.09	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\text{DE} =$$

$$+70.44$$

$$-19.34 * \text{A}$$

$$+6.32 * \text{B}$$

$$+1.87 * \text{AB}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\text{DE} =$$

$$+147.52422$$

$$-0.85949 * \text{hpmc}$$

$$-0.038145 * \text{kitosan}$$

+2.77337E-003 * hpmc * kitosan

F.2 Susunan komposisi HPMC K4M dan *Chitosan* yang memenuhi respon optimum**Solutions**

Number	hpmc	kitosan	floating lag time	mucoadhesive strength	DE	Desirability
1	136.000	61.750	83.724	44.280	51.569	1.000
2	144.355	73.769	118.203	49.385	50.172	1.000
3	137.500	66.531	95.010	47.194	52.178	1.000
4	131.371	56.951	70.490	41.769	53.190	1.000
5	141.510	71.030	108.842	48.800	51.065	1.000
6	125.924	55.397	63.726	41.512	56.527	1.000
7	133.385	58.068	74.179	42.211	52.147	1.000
8	140.376	65.864	96.397	45.854	50.002	1.000
9	139.716	70.074	104.808	48.836	51.920	1.000
10	131.630	66.805	89.761	49.250	56.229	1.000
11	133.857	62.136	82.653	45.106	53.172	1.000
12	131.541	62.097	80.568	45.675	54.751	1.000
13	138.013	69.826	102.450	49.280	52.967	1.000
14	124.425	58.878	68.771	44.752	58.654	1.000
15	137.151	64.596	90.638	45.962	51.751	1.000
16	135.060	67.876	95.333	48.930	54.277	1.000
17	130.068	55.646	67.062	40.995	53.683	1.000
18	131.109	58.483	73.244	43.001	53.872	1.000
19	142.051	69.738	106.581	47.783	50.247	1.000
20	137.802	61.728	85.224	43.808	50.321	1.000
21	141.434	68.284	102.731	47.075	50.143	1.000
22	138.986	68.375	100.400	47.961	51.815	1.000
23	138.591	67.669	98.496	47.619	51.836	1.000
24	136.740	67.862	97.017	48.362	53.144	1.000
25	129.987	64.532	83.829	47.988	56.604	1.000
26	141.951	68.289	103.273	46.903	49.798	1.000
27	142.941	71.460	111.381	48.533	50.271	1.000
28	125.722	55.164	63.173	41.351	56.597	1.000
29	135.466	67.883	95.762	48.801	54.007	1.000
30	138.477	68.576	100.301	48.269	52.226	1.000
31	142.740	71.889	112.112	48.875	50.558	1.000
32	127.260	63.705	79.781	48.098	58.200	1.000
33	126.931	55.857	65.256	41.718	55.961	1.000
34	140.951	69.992	105.960	48.339	51.069	1.000
35	134.187	67.043	92.774	48.610	54.585	1.000

36	142.257	72.080	111.993	49.180	50.945	1.000
37	142.836	70.873	109.954	48.208	50.131	1.000
38	138.857	65.130	93.365	45.826	50.776	1.000
39	143.442	72.794	114.937	49.160	50.420	1.000
40	133.804	57.246	72.859	41.520	51.581	1.000
41	122.278	59.224	67.675	45.522	60.253	1.000
42	129.372	63.799	81.879	47.584	56.788	1.000
43	126.504	56.670	66.420	42.469	56.516	1.000
44	132.589	68.199	93.446	49.993	56.042	1.000
45	141.198	72.075	110.784	49.585	51.641	1.000
46	140.301	66.573	97.859	46.340	50.302	1.000
47	125.315	55.603	63.671	41.791	57.021	1.000
48	143.327	71.121	111.050	48.178	49.894	1.000
49	140.477	65.262	95.187	45.431	49.723	1.000
50	142.218	72.548	112.985	49.489	51.137	1.000
51	127.554	59.193	71.797	44.332	56.575	1.000
52	142.534	70.759	109.368	48.249	50.290	1.000
53	141.441	68.758	103.779	47.375	50.306	1.000
54	141.765	68.924	104.483	47.369	50.148	1.000
55	138.394	65.649	94.024	46.315	51.270	1.000
56	139.587	63.572	90.712	44.577	49.736	1.000
57	124.383	60.982	72.409	46.564	59.329	1.000
58	126.250	55.095	63.410	41.204	56.203	1.000
59	140.424	71.532	108.731	49.531	51.961	1.000
60	142.268	70.394	108.266	48.118	50.336	1.000
61	128.297	55.692	65.912	41.342	54.946	1.000
62	142.975	72.625	114.024	49.240	50.666	1.000
63	123.217	56.999	64.604	43.374	58.924	1.000
64	143.144	73.610	116.422	49.781	50.909	1.000
65	125.571	64.778	80.151	49.472	59.686	1.000
66	141.668	69.785	106.274	47.949	50.519	1.000
67	124.578	56.774	65.208	42.920	57.901	1.000
68	121.800	57.215	63.927	43.839	59.983	1.000
69	131.955	64.052	84.729	47.055	55.108	1.000
70	143.304	71.457	111.777	48.393	50.030	1.000
71	126.118	58.191	68.865	43.811	57.261	1.000
72	142.746	71.125	110.417	48.398	50.280	1.000
73	144.751	73.317	117.637	48.955	49.749	1.000
74	120.944	55.395	60.282	42.365	60.042	1.000

75	127.964	60.800	75.078	45.545	56.799	1.000
76	127.995	64.237	81.430	48.324	57.866	1.000
77	142.750	72.519	113.529	49.263	50.776	1.000
78	142.178	68.666	104.342	47.064	49.780	1.000
79	139.393	70.811	106.037	49.442	52.391	1.000
80	129.116	59.317	73.265	44.086	55.528	1.000
81	130.558	57.447	70.840	42.311	53.921	1.000
82	122.944	57.828	65.818	44.153	59.367	1.000
83	143.737	74.142	118.316	49.864	50.712	1.000
84	122.200	58.793	66.886	45.158	60.177	1.000
85	134.443	62.714	84.325	45.376	52.963	1.000
86	129.084	59.587	73.743	44.308	55.637	1.000
87	139.757	66.948	98.129	46.759	50.800	1.000
88	138.413	64.675	91.981	45.649	50.920	1.000
89	141.881	72.916	113.412	49.854	51.489	1.000
90	136.736	69.095	99.568	49.226	53.568	1.000
91	133.260	66.636	91.043	48.606	55.074	1.000
92	138.902	69.140	101.942	48.503	52.137	1.000
93	139.570	68.220	100.671	47.661	51.370	1.000
94	127.211	55.982	65.682	41.771	55.803	1.000
95	140.930	68.954	103.672	47.676	50.717	1.000
96	139.369	66.038	95.794	46.278	50.744	1.000
97	134.570	60.186	79.347	43.506	52.029	1.000
98	140.277	66.247	97.129	46.134	50.204	1.000
99	129.412	56.145	67.542	41.506	54.305	1.000

F.3 Perhitungan persyaratan nilai DE₇₂₀ untuk *gliclazide*

Jam ke-	Pelepasan tablet <i>gliclazide</i> (%)	
	Batas bawah	Batas atas
1	8	15
3	16	45
6	28	55
12	60	90

Batas bawah:

$$\text{Luas bangun I} = \frac{1}{2} \times a \times t = \frac{1}{2} \times 1 \times 8 = 4$$

$$II = \{(8+16) \times 2\} : 2 = 24$$

$$III = \{(16+28) \times 3\} : 2 = 66$$

$$IV = \{(28+60) \times 6\} : 2 = 264$$

$$\text{Luas persegi total} = 12 \times 60 = 720$$

$$\begin{aligned} DE_{720} &= \text{Luas AUC seluruh bangun} : \text{Luas persegi total} \\ &= (358 : 720) \times 100\% = 49,72 \end{aligned}$$

Batas atas

$$\text{Luas bangun I} = 1/2 \times a \times t = 1/2 \times 1 \times 15 = 7,5$$

$$II = \{(15+45) \times 2\} : 2 = 60$$

$$III = \{(45+55) \times 3\} : 2 = 150$$

$$IV = \{(55+90) \times 6\} : 2 = 435$$

$$\text{Luas persegi total} = 12 \times 90 = 1080$$

$$\begin{aligned} DE_{720} &= \text{Luas AUC seluruh bangun} : \text{Luas persegi total} \\ &= (652,5 : 1080) \times 100\% = 60,42\% \end{aligned}$$

G. Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya

G.1 Respon *floating lag time*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chitosan)	Interaksi A&B	Respon <i>floating lag time</i> (detik)
(1)	-1	-1	+1	33,5
A	+1	-1	-1	76
B	-1	+1	-1	67
A&B	+1	+1	+1	179

$$\text{Efek faktor A} = \frac{76+179}{2} - \frac{33,5+67}{2} = +77,25$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{67+179}{2} - \frac{33,5+76}{2} = +68,25$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{33,5+179}{2} - \frac{76+67}{2} = +34,75$$

G.2 Respon *floating duration time*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chitosan)	Interaksi A&B	Respon <i>floating duration time</i> (jam)
(1)	-1	-1	+1	12

A	+1	-1	-1	12
B	-1	+1	-1	12
A&B	+1	+1	+1	12

$$\text{Efek faktor A} = \frac{12+12}{2} - \frac{12+12}{2} = 0$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{12+12}{2} - \frac{12+12}{2} = 0$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{12+12}{2} - \frac{12+12}{2} = 0$$

G.3 Respon kekuatan *mucoadhesive*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chitosan)	Interaksi A&B	Respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)
(1)	-1	-1	+1	48,77
A	+1	-1	-1	38,23
B	-1	+1	-1	109,7
A&B	+1	+1	+1	65,57

$$\text{Efek faktor A} = \frac{38,23+65,57}{2} - \frac{48,77+109,7}{2} = -27,335$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{109,7+65,57}{2} - \frac{48,77+38,23}{2} = +44,135$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{48,77+65,57}{2} - \frac{38,23+109,7}{2} = -16,795$$

G.4 Respon DE₇₂₀

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chitosan)	Interaksi A&B	Respon DE ₇₂₀ (persen)
(1)	-1	-1	+1	85,335
A	+1	-1	-1	42,918
B	-1	+1	-1	94,227
A&B	+1	+1	+1	59,298

$$\text{Efek faktor A} = \frac{42,918+59,298}{2} - \frac{85,335+94,227}{2} = -38,613$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{94,227+59,298}{2} - \frac{85,335+42,918}{2} = +12,636$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{85,335+59,298}{2} - \frac{42,918+94,227}{2} = +3,744$$

H. Dokumentasi penelitian



Uji kekerasan tablet



Uji kerapuhan tablet



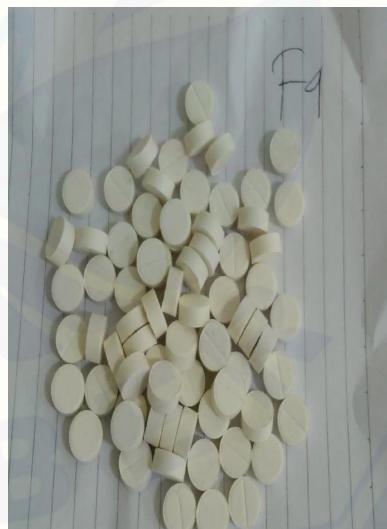
Uji kekuatan *mucoadhesive*



Uji kemampuan *floating lag time*



Uji homogenitas tablet



Hasil cetak tablet salah satu formula

