



**OPTIMASI DAN FORMULASI TABLET MENGAPUNG - *MUCOADHESIVE*  
*GLIMEPIRIDE* DENGAN KOMBINASI POLIMER  
*CARBOPOL* DAN *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE K4M***

**SKRIPSI**

Oleh:

**HERY DIAR FEBRYANTO**

**NIM 092210101065**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2014**



**OPTIMASI DAN FORMULASI TABLET MENGAPUNG - *MUCOADHESIVE*  
*GLIMEPIRIDE* DENGAN KOMBINASI POLIMER  
*CARBOPOL* DAN *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSEK4M***

**SKRIPSI**

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

Oleh:

**HERY DIAR FEBRYANTO**

**NIM 092210101065**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2014**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Sri Ratnaningsih dan Ayahanda Budi Rahardjo tercinta, yang telah mendoakan dan memberikan kasih sayang serta pengorbanan selama ini.
2. Adikku tercinta Dimas Diar Wahyudi beserta keluarga yang telah memberikan semangat, doa, serta bantuannya.
3. Wahyu Nofandari yang telah memberikan semangat, doa, serta bantuannya.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa “Guru-guruku SDN Tenggarang 01 Bondowoso, SMP Negeri 3 Bondowoso, SMF Jember dan para pengajar Fakultas Farmasi Universitas Jember”, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Harga kebaikan manusia adalah diukur menurut apa yang telah dilaksanakan /  
diperbuatnya.

*(Ali Bin Abi Thalib)*

Kesempatan datangnya seperti awan berlalu.  
Oleh karena itu pergunakanlah selagi ia tampak dihadapanmu.

*(Ali bin Abi Thalib)*

Tuntutlah ilmu, sesungguhnya menuntut ilmu adalah pendekatan diri kepada  
ALLAH AZZA WAJALLA, dan mengajarkannya kepada orang yang tidak  
mengetahuinya adalah sodaqoh. Sesungguhnya ilmu pengetahuan menempatkan  
orang dalam kedudukan terhormat dan mulia (tinggi).

Ilmu pengetahuan adalah keindahan bagi ahlinya di dunia dan di akhirat.

*(HR. Ar-rabii)*

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Hery Diar Febryanto

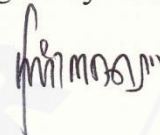
NIM : 092210101065

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul : Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung – *Mucoadhesive Glimepiride* dengan Kombinasi Polimer *Carbopol* dan *Hidroxypropyl Metylcellulose* K4M adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Maret 2014

Yang menyatakan,



Hery Diar Febryanto

NIM 092210101065

**SKRIPSI**

**OPTIMASI DAN FORMULASI TABLET MENGAPUNG - *MUCOADHESIVE*  
*GLIMEPIRIDE* DENGAN KOMBINASI POLIMER  
*CARBOPOL* DAN *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE K4M***

Oleh

Hery Diar Febryanto

NIM 092210101065

Pembimbing

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

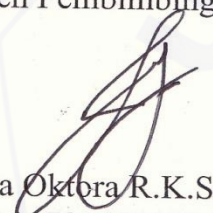
Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

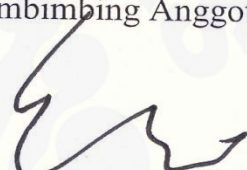
Skripsi berjudul Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung – *Mucoadhesive Glimepiride* dengan Kombinasi Polimer *Carbopol* dan *Hidroxypropyl Metylcellulose* K4M telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Jumat  
Tanggal : 28 Maret 2014  
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember


Dosen Pembimbing Utama,

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

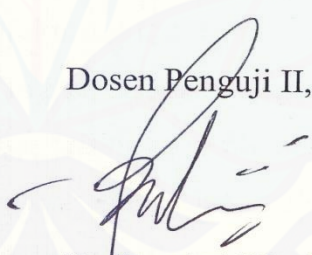
Dosen Pembimbing Anggota,

  
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt  
NIP. 197503092001121001

Dosen Penguji I,

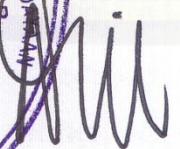
  
Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm  
NIP. 198004052005012005

Dosen Penguji II,

  
Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP. 198112272006042003



Mengesahkan  
Di Fakultas Farmasi Universitas Jember

  
Lestyowulandari, S.Si., M.Farm., Apt  
NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung – *Mucoadhesive Glimepiride* dengan Kombinasi Polimer *Carbopol* dan *Hidroxypropyl Methylcellulose K4M*: Hery Diar Febryanto, 092210101065: 98 halaman: Fakultas Farmasi Universitas Jember.

*Glimepiride* merupakan salah satu pilihan obat sebagai terapi diabetes melitus tipe II. *Glimepiride* memiliki karakteristik yang kurang menguntungkan yaitu waktu paruh singkat, indeks terapeutik sempit dan menyebabkan fluktuasi kadar obat dalam plasma. *Glimepiride* dipilih sebagai model obat lepas lambat karena mempunyai absorpsi yang tidak maksimal yang disebabkan oleh kurangnya waktu tinggal dalam lambung. Tablet mengapung - *mucoadhesive* merupakan sediaan yang dirancang untuk memperlama waktu tinggal di lambung. Polimer yang digunakan adalah kombinasi *carbopol* dan HPMC K4M. Kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan daya mengapung dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan.

Penelitian ini menggunakan desain faktorial dan faktor yang dioptimasi yaitu; *carbopol* 15 mg pada aras rendah dan 70 mg pada aras tinggi, HPMC K4M 10 mg pada aras rendah dan 50 mg pada aras tinggi, sehingga jumlah percobaan sebanyak 4 formula. Sediaan dirancang untuk dapat mengapung dan melekat dalam lambung selama 12 jam. Respon yang digunakan adalah *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE 720.

Hasil pengujian *floating lag time* menunjukkan bahwa formula 4 > formula 3 > formula 2 > formula 1, yaitu masing-masing  $15,6 \pm 0,548$  detik,  $44,2 \pm 5,719$  detik,  $203,8 \pm 11,649$  detik,  $18.160,6 \pm 41,507$  detik. Pada respon *floating lag time*, *carbopol*, HPMC K4M dan interaksi keduanya masing-masing -9072,5; -9152 dan +8963,8. Peningkatan jumlah polimer *carbopol* dan HPMC K4M akan mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk mengapung. Interaksi antara *carbopol* dan HPMC K4M aras rendah membutuhkan waktu yang lama untuk dapat



mengapung sedangkan pada aras tinggi dapat mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk mengapung.

Hasil pengujian *floating duration time* semua formula adalah lebih dari 12 jam. Pada respon *floating duration time*, *carbopol*, HPMC K4M dan interaksi keduanya adalah 0. Peningkatan atau penurunan jumlah polimer *carbopol* dan HPMC K4M serta interaksi antara *carbopol* dan HPMC K4M tidak mempengaruhi lama tablet dapat mengapung.

Hasil pengujian *mucoadhesive* menunjukkan bahwa formula 4 > formula 3 > formula 2 > formula 1, yaitu masing-masing  $321,955 \pm 89,882$  gram,  $220,681 \pm 38,193$  gram,  $47,458 \pm 11,112$  gram,  $22,928 \pm 1,151$  gram. Pada respon *mucoadhesive*, *carbopol*, HPMC K4M dan interaksi keduanya masing-masing + 62,902; + 145,689 dan + 38,372. Peningkatan jumlah polimer HPMC K4M merupakan faktor paling dominan yang dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*.

Uji disolusi tablet *glimepiride* dilakukan dalam larutan HCl 0,1N dengan 0,5% b/v SLS, menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm) selama 12 jam. Persamaan kurva baku *glimepiride* pada panjang gelombang maksimum 230 nm adalah  $y = 0,2797 x + 0,216$  dengan nilai  $r = 0,9982$ . Uji pelepasan menunjukkan nilai DE formula 1 > formula 3 > formula 2 > formula 4, yaitu  $89,974\% \pm 22,298\%$  >  $84,056\% \pm 12,365\%$  >  $81,877\% \pm 4,591\%$  >  $69,379\% \pm 9,664\%$ .

Daerah optimum ditentukan menggunakan rancangan desain faktorial dengan kriteria respon yang diinginkan yaitu DE 75%-85%, *floating lag time* 15 -600 detik, *floating duration time* 12 jam, kekuatan *mucoadhesive* 50 – 150 gram. Daerah optimum diperoleh pada kombinasi komposisi jumlah *carbopol* 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul *Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung – Mucoadhesive Glimpiride dengan Kombinasi Polimer Carbopol dan Hidroxypropyl Metylcellulose K4M*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Farm.,M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberi masukan, semangat dan perhatian selama saya kuliah di Fakultas Farmasi.
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini.
5. Ibu Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt dan Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt.,M.Farm., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun selama penulisan skripsi ini.
6. Ibu Itus dan mbak Titin, selaku teknisi laboratorium farmasetika terima kasih atas bantuan dan dukungannya selama penelitian.
7. Ibu dan Bapak tercinta, atas kasih sayang, perhatian, ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini.
8. Wahyu Nofandaria terima kasih atas doanya selama ini dan bantuannya.

9. Rekan seperjuangan skripsi Andreas, Endah terimakasih atas segala dukungan dan bantuannya selama ini.
10. Seluruh teman-teman Angkatan 2009 yang tidak dapat disebutkan satu per satu terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, 28 Maret 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	ii
HALAMAN MOTTO .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	v
HALAMAN PENGESAHAN .....	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA .....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Anatomi lambung.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Tinjauan Tentang <i>Gastroretentive</i>.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3 Sistem <i>Floating</i> .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Sistem <i>Mucoadhesive</i> .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Polimer.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Diabetes Melitus .....</b>	<b>16</b>
<b>2.7 <i>Glimepiride</i>.....</b>	<b>17</b>
<b>2.8 Metode Cetak Langsung .....</b>	<b>17</b>

2.9	Desain Faktorial .....	19
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>20</b>
3.1	Rancangan Penelitian.....	20
3.2	Bahan Penelitian .....	21
3.3	Alat Penelitian .....	21
3.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	21
3.5	Prosedur Penelitian .....	21
3.5.1	Penetapan formula .....	21
3.5.2	Pencampuran Bahan .....	24
3.5.3	Pengujian Campuran.....	24
	a. Penentuan Sifat Alir Serbuk Dan Sudut Diam .....	24
	b. Penentuan Uji Homogenitas .....	25
3.5.4	Pencetakan Tablet.....	26
3.5.5	Pengujian Tablet.....	26
	a. Pengujian Keseragaman Sediaan.....	27
	b. Pengujian Kekerasan Tablet.....	27
	c. Pengujian Kerapuhan Tablet.....	28
	d. Pengujian Pelepasan <i>glimepiride</i> Dari Tablet.....	28
	e. Uji Daya Apung Tablet <i>Glimepiride</i> .....	29
	f. Uji daya <i>mucoadhesive</i> .....	29
3.5.6	Analisis Data.....	30
	a. Analisis pelepasan <i>Glimepiride</i> dengan konsep efisiensi disolusi.....	30
	b. Analisis Efisiensi Disolusi.....	30
	c. Analisis Kinetika Pelepasan <i>Glimepiride</i> .....	30
	d. Analisis <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> .....	31
	e. Analisis <i>mucoadhesive</i> .....	32
	f. Analisis Desain Faktorial .....	32

<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	33
<b>4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk</b> .....	33
<b>4.2 Hasil Pengujian Sifat Alir</b> .....	34
<b>4.3 Hasil Pengujian Homogenitas <i>Glimepiride</i></b> .....	35
4.3.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum .....	35
4.3.2 Hasil pembuatan kurva baku <i>glimepiride</i> .....	35
4.3.3 Hasil pengujian homogenitas <i>glimepiride</i> dalam campuran serbuk .....	37
<b>4.4 Hasil pencetakan tablet</b> .....	38
<b>4.5 Hasil pengujian sifat fisik tablet</b> .....	38
4.5.1 Hasil pengujian keseragaman kandungan .....	38
4.5.2 Hasil pengujian kekerasan.....	39
4.5.3 Hasil pengujian kerapuhan .....	39
<b>4.6 Hasil Pengujian Pelepasan <i>Glimepiride</i></b> .....	40
<b>4.7 Hasil Pengujian Daya Mengapung</b> .....	44
<b>4.8 Hasil Pengujian Daya <i>Mucoadhesive</i></b> .....	49
<b>4.9 Analisis Data</b> .....	53
4.9.1 Analisis Kinetika Pelepasan <i>Glimepiride</i> .....	53
4.9.2 Hasil penentuan formula optimum.....	56
<b>BAB 5 PENUTUP</b> .....	58
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	58
<b>5.2 Saran</b> .....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	59
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	64
<b>LAMPIRAN</b> .....	66
A. SERTIFIKAT BAHAN .....	66
B. HASIL EVALUASI CAMPURAN SERBUK .....	67
C. HASIL EVALUASI SIFAT FISIK TABLET .....	71

D. HASIL ANALISIS DENGAN <i>SOFTWARE DESIGN</i>	
<i>EXPERT</i> 8.0.7.1 .....	88
E. DOKUMENTASI .....	96



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi lambung.....	7
2.2 Proses pergerakan pada lambung .....	8
2.3 Obat dari sistem <i>floating effervescent</i> .....	10
2.4 Mekanisme Pembentukan Ikatan <i>Mucoadhesive</i> .....	13
2.5 Struktur HPMC .....	14
2.6 Struktur <i>Carbopol</i> .....	15
3.1 Skema langkah kerja penelitian .....	20
4.1 Spektra serapan standar <i>glimepiride</i> dalam pelarut HCl 0,1 dengan SLS 0,5% b/v .....	35
4.2 Kurva baku baku <i>glimepiride</i> dalam Larutan metanol dan HCl 0,1 mengandung SLS 0,5% b/v.....	36
4.3 Kurva baku baku <i>glimepiride</i> dalam Larutan HCl 0,1 dengan SLS 0,5% b/v .....	37
4.4 Grafik hasil uji pelepasan <i>glimepiride</i> dari matrik tablet .....	41
4.5 <i>Counter plot dissolution efficiency</i> .....	43
4.6 <i>Counter plot floating lag time</i> .....	46
4.7 <i>Counter plot floating duration time</i> .....	48
4.8 <i>Counter plot mucoadhesive</i> .....	51
4.9 Kurva kinetika order nol F1, F2, F3, dan F4 .....	53
4.10 Kurva kinetika order satu F1, F2, F3, dan F4 .....	54
4.11 Kurva kinetika Higuchi F1, F2, F3, dan F4.....	54
4.12 <i>Overlay plot</i> formula optimum .....	57



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Perbandingan nilai viskositas <i>carbopol</i> .....	16
3.1 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial.....	23
3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial .....	23
3.3 Susunan formula Tablet Lepas Lambat.....	24
3.4 Hubungan sudut diam dan sifat alir .....	25
4.1 Hasil pengujian sifat alir.....	34
4.2 Hasil pengujian homogenitas <i>glimepiride</i> dalam campuran serbuk ..	37
4.3 Hasil pengujian keseragaman kandungan <i>glimepiride</i> dalam tablet matrik.....	38
4.4 Hasil pengujian kekerasan .....	39
4.5 Hasil pengujian kerapuhan .....	40
4.6 Hasil uji pelepasan <i>glimepiride</i> dengan konsep DE.....	42
4.7 Nilai efek faktor terhadap <i>dissolution efficiency</i> .....	43
4.8 Hasil uji FLT dan FDT tablet <i>glimepiride</i> .....	44
4.9 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FLT .....	47
4.10 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FDT .....	49
4.11 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....	50
4.12 Nilai efek faktor terhadap kemampuan <i>mucoadhesive</i> .....	52
4.13 Hasil penentuan kinetika pelepasan dari F1, F2, F3, dan F4.....	55
4.14 Data faktor dan respon untuk menentukan formula optimum .....	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. SERTIFIKAT BAHAN .....</b>	66
<i>Certificate of Analysis glimepiride .....</i>	66
<b>B. HASIL EVALUASI CAMPURAN SERBUK.....</b>	67
B.1 Hasil Penimbangan Bahan dan Campuran Serbuk .....	67
B.2 Tabulasi hasil pengujian sifat alir .....	68
B.3 Hasil pengukuran serapan <i>glimepiride</i> dengan metanol.....	68
B.4 Hasil pengukuran serapan <i>glimepiride</i> tanpa methanol .....	68
B.5 Tabulasi hasil pengujian homogenitas <i>glimepiride</i> dalam campuran serbuk.....	69
B.6 Contoh perhitungan kadar <i>glimepiride</i> dalam campuran serbuk .....	70
<b>C. HASIL EVALUASI MUTU FISIK TABLET Matrik .....</b>	71
C.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kandungan tablet <i>glimepiride</i> .....	71
C.2 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet .....	72
C.3 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet .....	73
C.4 Tabulasi hasil pengujian pelepasan tablet <i>glimepiride</i> .....	73
C.5 Tabulasi hasil penentuan persen pelepasan tablet <i>glimepiride</i> .	75
C.6 Contoh perhitungan persen pelepasan tablet <i>glimepiride</i> .....	78
C.7 Perhitungan efek faktor terhadap <i>dissolution efficiency</i> .....	80
C.8 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i> tablet .....	81
C.9 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i> tablet.....	82
C.10 Tabulasi hasil pengujian daya <i>mucoadhesive</i> tablet .....	82
C.11 Grafik hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> dengan TAXT <i>plus stable micro system</i> .....	84

<b>D.</b>	<b>HASIL ANALISIS DENGAN SOFTWARE</b>	
	<b>DESIGN EXPERT 8.0.7.1</b> .....	88
D.1	Hasil uji pelepasan .....	88
D.2	Hasil uji <i>floating lag time tablet</i> .....	90
D.3	Hasil uji <i>floating duration time tablet</i> .....	92
D.4	Hasil uji <i>mucoadhesive tablet</i> .....	94
<b>E.</b>	<b>DOKUMENTASI</b> .....	96
E.1	Foto Campuran Serbuk.....	96
E.2	Foto Tablet.....	97
E.3	Foto <i>Floating lag time</i> .....	97
E.4	Foto pengujian <i>Mucoadhesive</i> .....	98

## BAB. 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit yang disebabkan oleh penurunan atau tidak berfungsinya kerja sel  $\beta$ -pankreas. Awal mula terjadinya yaitu jaringan hati dan otot kehilangan sensitivitas terhadap kerja insulin. Pada tahap awal penyakit, sel  $\beta$ -pankreas masih dapat mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin dengan meningkatkan sekresi insulin. Selama penyakit berjalan, sel  $\beta$ -pankreas mengalami penurunan sehingga sekresi insulin terganggu dan sensitivitas terhadap insulin terus menurun (Panda *et al.*, 2011).

Obat turunan sulfonilurea dapat secara langsung menstimulasi sekresi insulin. Salah satu generasi kedua sulfonilurea yang dapat menurunkan kadar gula darah pada manusia dengan menstimulasi pelepasan insulin dari pankreas dan secara khas diresepkan untuk mengobati diabetes mellitus tipe 2 adalah *glimepiride*. *Glimepiride* mempunyai waktu paruh singkat yaitu  $3,4 \pm 0,7$  jam. Waktu paruh singkat ini membuat pemakaian *glimepiride* 2 – 3 kali sehari dengan dosis 2,5 – 10 mg per hari (Reddy *et al.*, 2011). Diantara obat golongan *sulfonilurea*, *Glimepiride* menunjukkan pengaruh minimal pada resiko penyumbatan saluran kalsium dalam sel miokard. *Glimepiride* juga mempunyai resiko rendah hipoglikemi jika dibandingkan obat yang lain (Panda *et al.*, 2011).

*Glimepiride* dipilih sebagai model obat karena beberapa alasan yaitu: *glimepiride* telah diakui oleh FDA sebagai obat antidiabetes oral yang mempunyai absorpsi cepat dan sempurna. Penyakit diabetes dapat mempengaruhi waktu pengosongan lambung. Perubahan waktu pengosongan lambung akan berpengaruh pada absorpsi obat. Absorpsi obat yang tidak sempurna sering kali mengakibatkan bioavailabilitas yang kecil. Peningkatan waktu tinggal dalam lambung akan memperluas absorpsi obat. Pemakaian oral bentuk sediaan lepas lambat *glimepiride* akan menahan tablet tetap di lambung dan melepaskan bahan aktif secara perlahan, sehingga obat dapat secara terus-menerus dilepaskan pada tempat absorpsinya yaitu di lambung bagian atas. Metode ini akan efektif dalam pencapaian efek hipoglikemi (Reichal *et al.*, 2011). Pelepasan terkontrol ini juga

dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam memakai obat sehingga pengobatan menjadi lebih efektif (Afsar *et al.*, 2011).

Salah satu pendekatan baru penghantaran obat secara oral dengan pelepasan terkontrol yaitu *Gastroretentive drug delivery sistem* (GRDDS). Salah satu parameter yang cocok untuk GRDDS yaitu obat yang mempunyai daerah absorpsi kecil, misal suatu obat hanya dapat diabsorpsi pada lambung saja, obat yang memiliki kelarutan baik pada daerah lambung. GRDDS dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam lambung atau saluran gastrointestinal bagian atas, sehingga dapat meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas dan efikasi terapi obat (Sarfaraz *et al.*, 2012).

Sistem *gastroretentive* dapat menjaga obat tetap berada dalam lambung selama beberapa jam dan dapat memperpanjang waktu tinggal dalam lambung secara signifikan. Waktu tinggal obat dalam lambung yang lama dapat meningkatkan bioavailabilitas, dapat meningkatkan kelarutan obat untuk obat-obatan yang kurang larut pada pH basa. Sistem ini juga dapat digunakan pada obat yang mempunyai aksi lokal pada lambung atau usus halus. *Gastroretentive* dapat memberikan bioavailabilitas lebih baik daripada obat konvensional sehingga dapat menimbulkan efek terapeutik yang lebih bermanfaat bagi pasien. Supaya obat padat atau tablet dapat bertahan dalam lambung diperlukan mekanisme seperti *mucoadhesive*, *floating*, *sedimen*, *expansion*, sistem bentuk dimodifikasi seperti *swelling*, atau pelepasan secara terus menerus agen farmakologis yang dapat menunda waktu pengosongan lambung. Sistem ini secara terus menerus dapat melepaskan obat sebelum obat tersebut diabsorpsi sehingga dapat memberikan bioavailabilitas optimal (Ray dan Amresh, 2010).

Salah satu sistem *gastroretentive* yaitu sistem mengapung. Sistem ini menggunakan beberapa jenis matrik polimer yang mengembang seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), polisakarida, karbopol dan *chitosan* serta berbagai jenis komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam sitrat, atau asam tartarat. Apabila sediaan ini kontak dengan cairan lambung, karbon dioksida yang dilepaskan oleh tablet akan terperangkap dalam polimer yang telah

mengembang. Hal itulah yang membuat tablet tersebut dapat mengapung (Goyal *et al.*, 2011).

Kekurangan sistem *floating* yaitu efektif bila cairan dalam lambung tercukupi. Daya apung tablet akan terhambat apabila terjadi pengosongan lambung dan tablet berada di *pylorus*, daya apung sediaan akan terhambat. Keterbatasan ini dapat diatasi dengan membuat sistem yang dapat menempel pada dinding lambung pada saat cairan lambung semakin sedikit (Afsar *et al.*, 2011). Pada kombinasi sistem mengapung dan melekat, tablet dapat mengapung pada saat cairan lambung terpenuhi, dan apabila cairan lambung tidak mencukupi tablet akan melekat pada dinding lambung. Obat dengan sistem mengapung dan melekat dapat mengurangi kekurangan dari masing-masing sistem sehingga lebih meningkatkan bioavailabilitas obat (Afsar *et al.*, 2011).

Kemampuan mengapung dan melekat tersebut diperoleh karena adanya polimer. Syarat polimer yang dapat digunakan pada tablet mengapung yaitu memiliki bobot yang ringan, mudah mengembang dan dapat melepaskan bahan aktif secara bertahap. Matrik hidrofilik yang digunakan secara luas ialah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC). HPMC K4M dipilih dalam penelitian karena dapat mengembang menyelimuti partikel obat. Polimer ini membuat densitas tablet lebih rendah dari pada cairan lambung yang membuat tablet tersebut mengapung (Goyal *et al.*, 2011). Pengontrolan pelepasan obat oleh HPMC yaitu dengan membentuk lapisan gel yang mampu mengontrol pelepasan zat aktif melalui mekanisme difusi. HPMC juga memiliki ketahanan dalam penghambatan erosi berlebihan dari tablet (Rowe *et al.*, 2003).

Polimer kedua yang digunakan dalam penelitian ini adalah *carbopol*. *Carbopol* telah lama digunakan sebagai polimer dalam sediaan lepas lambat. *Carbopol* dapat mengontrol pelepasan obat karena sifat ikatannya yang kuat. Syarat polimer yang cocok untuk *mucoadhesive* adalah polimer yang dapat melekat pada mukosa, serta dapat melepaskan bahan aktif secara bertahap. *Carbopol* dipilih karena sifat *mucoadhesive* yang dimilikinya. Kekuatan *mucoadhesive* dari *carbopol* dapat berperan sebagai agen mukosa yang dapat membantu tablet untuk melekat pada dinding lambung (Ganga, 2007).

Setelah meninjau tentang sifat, kelebihan, serta kekurangan dari sistem pelepasan terkontrol, *floating tablet*, sifat bahan aktif dan polimer, maka dibuat suatu sediaan penghantaran obat *glimepiride*, yang dapat bertahan lama dalam lambung dengan menggunakan sistem penghantaran obat mengapung *effervescent* dan *mucoadhesive*. Matriks yang dipilih supaya tablet dapat mengapung dan melekat yaitu kombinasi antara HPMC K4M dan *carbopol*. Penelitian yang akan dilakukan ialah menentukan formulasi dan melakukan optimasi tentang tablet kombinasi mengapung – *mucoadhesive* menggunakan bahan aktif *glimepiride* dengan kombinasi matrik *carbopol* dan HPMC K4M”.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M terhadap respon daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M terhadap DE<sub>720</sub> obat dalam sediaan?
3. Berapakah komposisi optimum dari kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M untuk mendapatkan daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimal?
4. Bagaimanakah pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Glimepiride* sistem *floating effervescent* dan *mucoadhesive* dengan efisiensi disolusi (DE) pada menit ke 720?

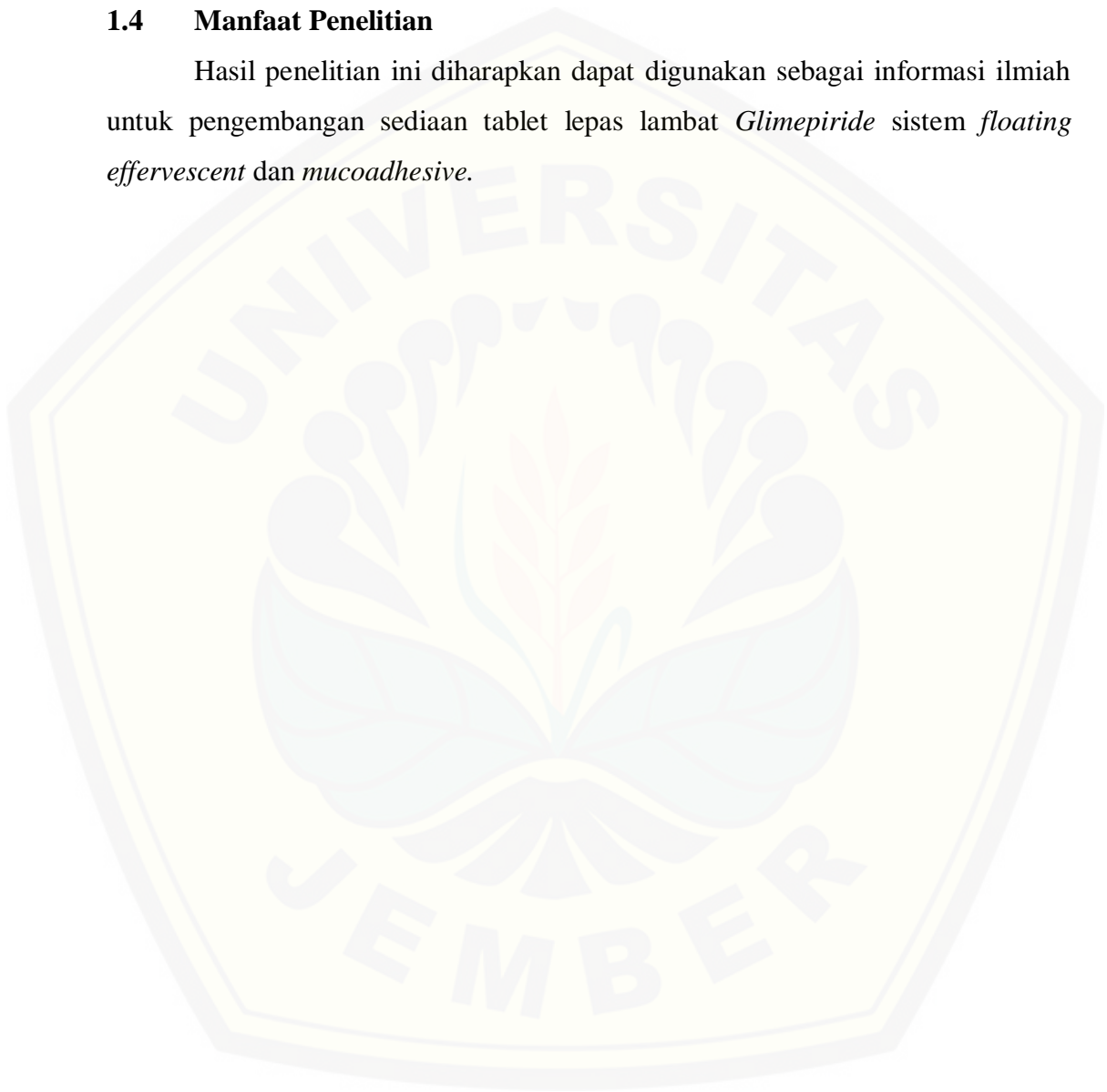
## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M terhadap respon daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M terhadap profil pelepasan obat dalam sediaan.
3. Mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer *Carbopol* dan HPMC K4M untuk mendapatkan daya apung dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimal.

4. Mengetahui pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Glimepiride* sistem *floating effervescent* dan *mucoadhesive* dengan efisiensi disolusi (DE) pada menit ke 720.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

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





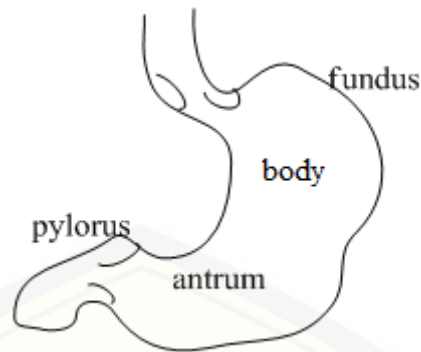
## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

Rute pemakaian obat secara oral sering dipakai dalam terapi karena biayanya murah dan mudah dalam penggunaannya. Obat yang digunakan secara oral juga lebih banyak tersedia di pasaran jika dibandingkan dengan obat jenis lainnya. Salah satu contoh sistem obat oral ialah *Controlled Release Drug Delivery System* (CRDDS) atau sistem penghantaran obat lepas terkendali yang dapat membuat pelepasan obat pada daerah yang diinginkan, dapat diprediksi dan kecepatan pelepasan obat terkontrol. Salah satu dari sistem penghantaran obat lepas terkendali yaitu *gastroretentive*. Sistem ini dapat menahan obat lebih lama dalam lambung dengan pendekatan-pendekatan seperti mengapung, melekat, mengembang, densitas rendah dan lainnya. Pendekatan tersebut dapat dicapai dengan bantuan polimer dan bahan obat yang cocok. Selain itu, sistem *gastroretentive* juga dipengaruhi oleh anatomi lambung dan pergerakan dari lambung.

### 2.1. Anatomi lambung

Fungsi utama lambung adalah untuk memproses dan mengantarkan makanan. Lambung berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara, memungkinkan makanan dengan ukuran besar untuk dikonsumsi dengan cepat. Kontraksi 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).

Lambung dibagi menjadi tiga bagian: *fundus*, *body* dan *antrum (pylorus)*. Bagian paling atas dari lambung yaitu *fundus* dan *body* yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan untuk makanan yang belum dicerna, lalu *antrum* sebagai bagian utama tempat mencampur makanan dan bekerja sebagai pendorong untuk pengosongan lambung. *Pylorus* berfungsi sebagai pembatas antara lambung dan usus untuk mencegah makanan melewati lambung dengan mudah. Anatomi lambung dapat dilihat pada gambar 2.1.

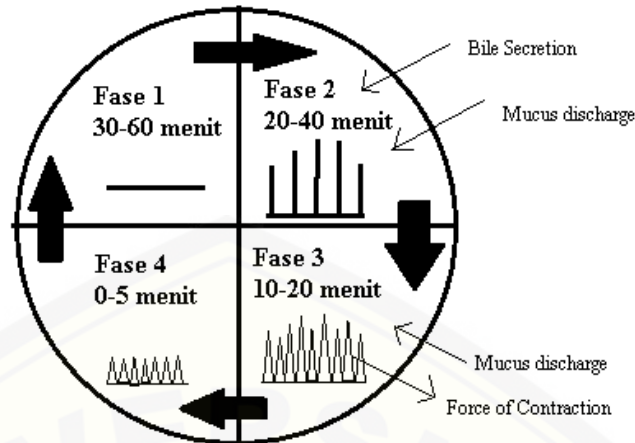


Gambar 2.1 Anatomi lambung (Narang, 2011)

Berdasarkan penelitian bahwa pH rata-rata manusia sehat dan lambung dalam keadaan kosong adalah  $1,1 \pm 0,15$ , tetapi ketika ada makanan pH lambung meningkat menjadi 3,0 – 4,0 tergantung pada kapasitas dapar. Pengosongan lambung terjadi saat lambung kosong maupun ada makanan. Pola pergerakan pengosongan lambung berbeda antara lambung kosong maupun ada makanan. Selama lambung kosong timbul muatan listrik yang memutar lambung dan usus halus setiap 2 – 3 jam. Hal ini disebut dengan *interdigestive myoelectric cycle* atau *migrating myoelectric cycle* (MMC), dimana terbagi dalam 4 fase: (Narang, 2011).

1. Fase 1 (basal phase) berlangsung selama 30-60 menit dengan kontraksi yang jarang terjadi
2. Fase 2 (preburst phase) berlangsung selama 20-40 menit dengan aksi potensial dan kontraksi yang berselang.
3. Fase 3 (burst phase) berlangsung selama 10-20 menit. Termasuk kontraksi intents dan regular dalam waktu dekat. Dalam fase ini, semua makanan yang belum tercerna dikeluarkan dari lambung menuju usus kecil. Fase ini dapat disebut juga *housekeeper wave*.
4. Fase 4 terjadi selama 0-5 menit dan terjadi diantara fase 3 dan 1 dari kejadian yang berlangsung terus – menerus (Narang, 2011).

Empat fase pada MMC dapat diilustrasikan seperti pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Proses pergerakan pada lambung (Narang, 2011)

## 2.2. Tinjauan Tentang *Gastroretentive*

Sistem penghantaran obat *gastroretentive* merupakan salah satu pendekatan untuk memperlama waktu tinggal obat dalam lambung, sehingga dapat menentukan lokasi spesifik dari pelepasan obat pada saluran *gastrointestinal* bagian atas untuk efek lokal ataupun sistemik. Bentuk sediaan *gastroretentive* dapat menahan obat untuk waktu lama dan secara signifikan dapat memperpanjang *gastric retention time* (GRT) suatu obat (Nayak *et al.*, 2010).

Baru-baru ini, obat dengan sistem penghantaran *gastroretentive* telah didesain dan dikembangkan meliputi:

1. *High density (sinking)* yaitu sistem yang dapat menahan obat pada dasar lambung.
2. *Low density (floating)* yaitu sistem yang dapat mengapung pada cairan lambung.
3. Sistem *mucoadhesive* yaitu sistem yang dapat melekat pada mukosa lambung.
4. Sistem *unfoldable, extendible* atau *swellable* dapat menahan obat dari pengosongan lambung.
5. Sistem *superporous hydrogel, magnetic* dan lainnya.

Faktor yang mengontrol waktu tinggal obat dalam lambung meliputi anatomi dan fisiologi dari lambung. Untuk melewati lubang *pyloric* menuju usus

kecil, partikel harus berukuran 1 – 2 mm. Parameter yang paling berpengaruh dalam menentukan waktu tinggal dalam lambung atau *gastric retention time* (GRT) dari obat oral meliputi densitas, bentuk dan ukuran obat, asupan makananan, kandungan kalori dan frekuensi makan, bentuk tubuh, jenis kelamin, umur, waktu tidur, massa tubuh atau *Body Mass Index* (BMI), aktivitas fisik dan penyakit masing-masing individu seperti penyakit kronis atau diabetes, obat-obatan yang berefek pada waktu tinggal saluran GI seperti agen antikolinergik (*atropin*), opiates (*codein*) dan agen prokinetik (*metclopramide*), dan berat molekul dan lipofilisitas obat yang bergantung pada tingkat ionisasi (Nayak *et al.*, 2010).

Setelah memperhatikan faktor-faktor tersebut, ada beberapa obat yang berpotensi untuk sistem penghantaran *gastroretentive* yaitu:

1. Obat yang bekerja secara lokal pada lambung, seperti: antasida, *misoprostol*.
2. Obat yang mempunyai jendela absorpsi sempit dalam saluran gastrointestinal seperti: *L-DOPA*, asam *para amino benzoat*, *furosemide*, *riboflavin*.
3. Obat yang tidak stabil dalam usus atau kolon, seperti: *captopril*, *ranitidine*, *metronidazol*.
4. Obat yang mengganggu koloni flora normal tubuh, seperti: antibiotik terhadap *H. Pylori*.
5. Obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam pH tinggi, seperti: *diazepam*, *clordiazepoxide*, *verapamil HCL*.

Selain obat-obatan tersebut, ada beberapa obat yang tidak cocok untuk sistem penghantaran obat *gastroretentive*, meliputi:

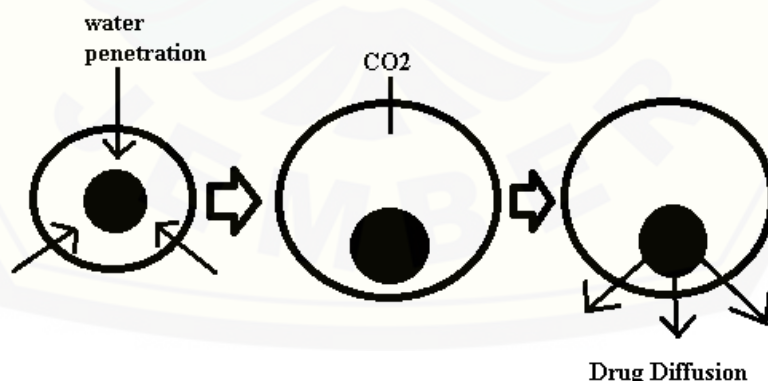
1. Obat yang mempunyai kelarutan sangat terbatas terhadap asam, seperti: *phenitoin*.
  2. Obat yang menjadi tidak stabil dalam lingkungan lambung, seperti: *eritromisin*.
  3. Obat yang dikhususkan untuk pelepasan dikolon, seperti kortikosteroid.
- (Nayak *et al.*, 2010).

### 2.3 Sistem *Floating*

Sistem penghantaran obat mengapung adalah salah satu pendekatan penting untuk mencapai waktu tinggal yang lama dari obat sehingga mendapatkan bioavailabilitas obat yang cukup. Sistem penghantaran ini cocok untuk obat yang mempunyai jendela absorpsi pada lambung atau usus kecil bagian atas. Sistem ini mempunyai kerapatan yang lebih rendah daripada cairan lambung. Sistem ini dapat tetap tinggal dalam lambung tanpa mengganggu kecepatan pengosongan lambung untuk waktu yang lama dan obat dilepaskan secara perlahan. Setelah obat terlepas atau terabsorpsi semua, semua residu dari polimer dapat dikeluarkan dari lambung. Sistem ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dan mempunyai fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang lebih baik. Hal yang paling dibutuhkan dalam sistem penghantaran obat mengapung adalah :

1. Pembawa (polimer) dapat melepaskan obat secara perlahan
2. Obat harus mempunyai berat lebih rendah dari cairan lambung (1,004-1,01 gm/cm<sup>3</sup>)
3. Obat harus dapat membentuk gel *barrier cohesive*

Untuk mendapatkan kepadatan yang rendah dapat dilakukan dengan menjebak udara dalam tablet. Mekanisme tablet dapat mengapung dalam lambung serta melepaskan obat secara bertahap dapat dijelaskan oleh gambar 2.3.



Gambar 2.3 Pelepasan obat dari sistem *floating effervescent* (Nayak *et al.*, 2010)

Salah satu dari sistem mengapung adalah sistem *effervescent (gas generating system)*. Daya apung didapatkan dari pengeluaran gelembung udara dari dalam tablet. Sistem mengapung ini menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti chitosan, komponen effervescent seperti natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tartarat. Komposisi optimal dari asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk dapat menghasilkan gas adalah 0,76:1. Pada sistem ini, karbon dioksida dilepaskan dan dapat menyebabkan obat mengapung dalam lambung (Nayak *et al.*, 2010).

Faktor-faktor yang mempengaruhi dalam sistem penghantaran obat mengapung adalah:

- a. Kerapatan: kerapatan obat harus kurang dari (1,004-1,01 gm/cm<sup>3</sup>)
- b. Ukuran dan bentuk: telah diteliti obat dengan diameter lebih dari 7,5 mm mempunyai *gastric retention time* (GRT) lebih lama dari pada diameter 9,9 mm. Bentuk segiempat atau lingkaran telah diteliti mempunyai *gastric retention time* (GRT) lebih lama 90-100% dari 24 jam daya apung jika dibandingkan dengan bentuk lainnya.
- c. Adanya atau tidak adanya makanan dalam lambung: *gastric retention time* (GRT) obat bisa lebih panjang jika obat diberikan pada makan.
- d. Makanan yang dikonsumsi: makanan yang tidak bisa dicerna atau garam asam lemak dapat mengubah pergerakan dari lambung sehingga menurunkan waktu pengosongan lambung sehingga memperlama waktu tinggal obat.
- e. Kandungan kalori: *gastric retention time* (GRT) dapat ditingkatkan 4-10 jam dengan makanan tinggi protein dan lemak
- f. Frekuensi makan: *gastric retention time* (GRT) dapat meningkat lebih dari 400 menit ketika makan sedikit
- g. Jenis kelamin: pada laki-laki makanan dicerna dalam waktu 3,4 jam sedangkan pada wanita lebih lama yaitu 4,6 jam dengan tidak memperhitungkan tinggi, berat dan permukaan tubuh.
- h. Usia: orang tua 70 tahun ke atas mempunyai *gastric retention time* (GRT) lebih lama

- i. Postur tubuh: posisi bungkuk atau tegak juga bisa mempengaruhi motilitas lambung.
- j. Kontaminasi obat lainnya: antikolinergik seperti *atropine*, opium seperti *codein* dan *prokinetic* agen seperti *metoclopramid* (Gopalakrishnan dan Chenthilnathan, 2011).

#### 2.4 Sistem *Mucoadhesive*

*Biodhesive* digambarkan sebagai pemasangan sebuah makromolekul biologi pada sebuah permukaan biologis yang menjadi kesatuan selama beberapa waktu karena adanya gaya antarmuka. Permukaan yang dimaksud dapat berupa jaringan epitel, atau juga mukosa yang melapisi jaringan. *Mucoadhesive* adalah interaksi *biodhesive* yang terjadi antara lapisan mukosa dengan polimer (Ganga, 2007).

Sistem penghantaran obat secara *mucoadhesive* menggunakan bahan polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* (melekat lebih lama pada mukosa) setelah terjadinya proses hidrasi sehingga dapat digunakan untuk menghantarkan obat pada lokasi target dalam waktu yang lebih lama. Lapisan mukosa melapisi seluruh tubuh meliputi saluran gastrointestinal, saluran urogenital, jalan udara, telinga, hidung dan mata. Sistem *mucoadhesive* dapat didesain untuk rute pemberian bukal, oral, vaginal, rektal, nasal dan okular.

*Mucoadhesive* mampu menunda waktu pengosongan lambung dan waktu tinggal di usus dari sediaan farmasi dengan berinteraksi dengan lapisan mukosa lainnya atau mukosa dari saluran gastrointestinal (Harding *et al.*, 2005). Sistem *mucoadhesive* dapat memperpanjang waktu tinggal di bagian penyerapan sehingga dapat meningkatkan absorpsi obat.

Sistem penghantaran *mucoadhesive* lebih menguntungkan dibandingkan dengan sediaan konvensional. Pertama, sistem *mucoadhesive* disiapkan di daerah yang dituju dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, contohnya, obat-obat yang memiliki kepolaran tinggi seperti hidroklortiazid penyerapannya buruk pada usus halus dan bioavailabilitasnya tergantung pada waktu pengosongan lambung. Kedua, sediaan bentuk ini dapat memfasilitasi kontak dengan lapisan absorpsi sehingga menghasilkan penyerapan yang lebih baik. Terakhir, dapat

memperpanjang waktu tinggal obat di tempat tujuan/aplikasi (Harding *et al.*, 2005).

Ada 3 langkah pembentukan ikatan *mucoadhesive*, yaitu : langkah pertama adalah terjadinya kontak antara *mucoadhesive* dengan permukaan mukosa. Kontak ini disebabkan oleh pembasahan yang bagus dari polimer *mucoadhesive*. Langkah kedua, terjadi penetrasi dari rantai polimer *mucoadhesive* pada permukaan jaringan atau interpenetrasi dari rantai polimer *mucoadhesive* dengan mukosa telah terbentuk. Langkah ketiga adalah terbentuknya ikatan kimia yang lemah (Harding *et al.*, 2005). Ikatan tersebut disebabkan karena gaya tarik-menarik antara gugus molekul yang berbeda, seperti gaya elektrostatis, van der Waals, ikatan hidrogen dan hidrofob (Indrawati *et al.*, 2005). Mekanisme terjadinya ikatan antara polimer tablet dan mukosa lambung dijelaskan oleh gambar 2.4.



Gambar 2.4 Mekanisme Pembentukan Ikatan *Mucoadhesive* (Irawan, 2008).

Kekuatan *mucoadhesive* dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti bobot molekul polimer, waktu kontak dengan mukosa, laju mengembang yang dimiliki oleh polimer dan membran biologis yang digunakan (Patel *et al.*, 2007).

## 2.5 Polimer

Untuk membuat sediaan dapat mengapung, melepaskan gas CO<sub>2</sub>, melepaskan obat secara perlahan dan yang dapat membuat tablet dapat melekat pada mukosa lambung dibutuhkan polimer. Polimer yang digunakan dalam formulasi ini adalah HPMC dan *Carbopol*. Berikut penjelasan mengenai kedua polimer tersebut:

### 2.5.1 *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC)

HPMC disebut juga dengan nama *Hypromelose* merupakan selulosa larut air yang 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. HPMC memiliki bermacam jenis yang dibedakan berdasarkan perbedaan viskositas, kelarutannya dalam air dan perbandingan jumlah gugus metoksi dan hidroksipropil. HPMC K100M merupakan tipe HPMC dengan bobot molekul 100.000. HPMC digunakan secara luas untuk sediaan oral, ophthalmik maupun untuk sediaan topikal. Pada sediaan oral, secara utama digunakan sebagai bahan pengikat tablet, pembentuk lapisan film, dan sebagai matrik untuk sediaan-sediaan dengan pelepasan terkendali (Rowe *et al.*, 2003). Struktur kimia dari HPMC ditampilkan pada gambar 2.5.

Gambar 2.5 Struktur HPMC

Beberapa alasan dapat digunakannya polimer ini antara lain:

1. Kelarutannya yang khas dalam cairan lambung dan usus serta dalam pelarut organik dan pelarut air.
2. Tidak berpengaruh terhadap kekerasan tablet dan pemakaian obat.
3. Fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak memiliki rasa dan bau.
4. Stabil terhadap cahaya, panas, udara dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban.
5. Memiliki kemampuan untuk mencampurkan zat warna atau zat aditif lainnya dengan mudah. Jarang terjadi interaksi dari HPMC dengan zat warnanya (Lachman *et al.*, 1994).

Mekanisme interaksi HPMC dalam sistem *mucoadhesive* terjadi melalui ikatan hidrogen. HPMC memiliki gugus hidrosil (-OH) yang akan berinteraksi dengan *mucin* mukosa. HPMC mengalami hidrasi secara lambat sehingga

interpenetrasi rantai polimer ke dalam jaringan lambat. HPMC memiliki kemampuan menempel yang relatif lama (Mortazavi dan Moghimi, 2004).

## 2.5.2 Carbopol

Gambar 2.6 Struktur *Carbopol*

*Carbopol* memiliki nama lain karbomer merupakan polimer sintetik asam akrilat yang memiliki bobot molekul tinggi. *Carbopol* berwarna putih, mengkilap, bersifat asam, higroskopis dan memiliki bau yang khas. Bobot molekul *carbopol* secara teoritis diperkirakan antara  $7 \times 10^5 - 4 \times 10^9$  (Rowe *et al.*, 2003).

*Carbopol* yang ada di pasaran tersedia dalam berbagai macam tingkatan, tergantung pada nilai bobot molekul dan susunan alilsukrosa (gugus R pada gambar) pada rantai ikatannya. Jenis *carbopol* yang dirancang untuk penggunaan oral dan topikal adalah *carbopol* tipe P (934P, 970P dan 971P). *Carbopol* jenis ini mengandung 56-68% gugus asam karboksilat. Semakin tinggi kandungan gugus asam karboksilat semakin tinggi kemampuan mengembangnya. Saat terdispersi dalam air, *carbopol* akan mengembang dan menjadi kental.

*Carbopol* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *carbopol* ETD 2020. *Carbopol* jenis ini dirancang untuk membuat dispersi dalam air mudah mengembang dan menghasilkan viskositas rendah sehingga mudah dalam penanganannya. *Carbopol* ETD 2020 memiliki kemampuan mengembang lebih besar dibanding *carbopol* 934P. Semakin mudah *carbopol* terbasahi semakin cepat pula dispersi terbentuk. Dispersi yang dihasilkan oleh *carbopol* ETD 2020 mempunyai viskositas yang lebih rendah.

Tabel 2.1 Perbandingan nilai viskositas *carbopol*

Tipe <i>carbopol</i>	Viskositas (Pa)
934	3,85
ETD 2020	1,89

*Carbopol* telah digunakan dalam sediaan lepas lambat sejak empat dekade lalu. Tablet yang diformulasi dengan *carbopol* telah menunjukkan pelepasan orde nol dan mendekati orde nol. *Carbopol* memiliki sifat *bioadhesive* dan telah terbukti membentuk ikatan kuat dengan mukosa sehingga menghasilkan sifat *mucoadhesive* yang kuat (Hosmani, 2006). *Carbopol* termasuk polimer *mucoadhesive* hidrogel golongan anionik. *Carbopol* menghasilkan tablet dengan kekerasan sempurna dan kerapuhan rendah, memberikan laju disolusi rendah pada konsentrasi yang lebih rendah jika dibanding polimer untuk sediaan lepas lambat lainnya (Ganga, 2007).

## 2.6 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik heterogen yang disebabkan oleh hiperglikemi kronis dengan gangguan dari metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. DM dapat dikategorikan menjadi 2 macam :

- Tipe 1 adalah diabetes yang disebabkan oleh insulin
- Tipe 2 adalah diabetes yang tidak tergantung pada insulin

Diantara beberapa zat yang dapat menurunkan glukosa dalam darah, pengobatan yang paling banyak digunakan adalah insulin. Insulin harus diberikan secara parenteral tetapi dapat memberikan efek samping besar. Jadi, pengobatan oral selalu menjadi bahan penelitian. Sulfonamid pertama dicoba pada tahun 1940 mempunyai efek samping hiperglikemia. Tolbutamid adalah sulfonilurea pertama yang disetujui untuk pemakaian klinis pada tahun 1957. Pada tahun 1970 banyak sulfonilurea telah dikembangkan yang disebut generasi kedua dimana 20-100 kali lebih poten.

Berikut adalah klasifikasi sulfonilurea :

1. generasi pertama : *Tolbutamide, Chloropamide*

2. Generasi kedua : *Glibenclamide, Glipizide, Gliclazide, Glimepiride* (Patel., 2011)

### 2.7 *Glimepiride*

*Glimepiride* termasuk kelas 2 pada *biopharmaceutical classification system* (BCS). Kelarutan *Glimepiride* tidak terlalu bergantung pada pH, dalam media larutan asam dan netral, kelarutan *Glimepiride* sangat rendah pada suhu 37°C yaitu <0,004 mg/ml dalam media dengan pH lebih dari 7, kelarutan dari *Glimepiride* sangat meningkat menjadi 0,02 mg/ml. Kelarutan buruk ini mungkin dapat menyebabkan disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat terprediksi. *Glimepiride* sangat cepat diserap oleh hati setelah pemakaian oral, sehingga *Glimepiride* mengalami *first past metabolism* di hati. *Glimepiride* tidak larut pada media air dan media cairan lainnya. Kelarutan dan pembasahan yang sangat buruk dalam media cair ini memberikan kesulitan dalam mendesain formulasi dan menimbulkan variasi dari *bioavailability*. Kecepatan absorpsi dan lama waktu dari *bioavailability* dari obat yang tidak dapat larut dapat dikontrol dengan kecepatan pelarutan dalam cairan lambung. Kurva dari konsentrasi plasma ( $C_{p_{max}}$ ) dan  $t_{max}$  bergantung pada lama waktu tinggal obat dalam lambung dan kecepatan pelepasan dari obat (Vidyadhara *et al.*, 2011). *Glimepiride* mempunyai waktu paruh ( $3,4 \pm 0,7$  jam). Pemakaian *glimepiride* 2 – 3 kali sehari. Dosis untuk *glimepiride* yaitu 2,5 – 10 mg per hari (Reddy *et al.*, 2011). *Glimepiride* menunjukkan pengaruh minimal pada resiko penyumbatan saluran kalsium dalam sel miokard dan tersedianya data pada pasien dengan penyakit arteri koroner. *Glimepiride* juga mempunyai resiko rendah hipoglikemi jika dibandingkan obat yang lain (Panda *et al.*, 2011).

### 2.8 Metode Cetak Langsung

Metode pentabletan cetak langsung adalah metode pembuatan tablet dengan mengempa partikel padat pada sebuah *die* yang diberi kekuatan/gaya melalui dua buah *punch* yang bergerak naik turun. Pentabletan dengan cetak langsung hanya membutuhkan 2 langkah di dalamnya, meliputi pencampuran

serbuk dan pentabletan. Keuntungan utama dari metode ini adalah dapat memperkecil biaya produksi. Pada formula cetak langsung, dibutuhkan bahan pengisi dan pengikat yang ditambahkan kering. Kestabilan produk dapat ditingkatkan karena prosesnya tidak melibatkan air dan panas (Aulton, 2002). Metode cetak langsung dipilih karena keuntungan-keuntungannya dan juga karena polimer yang digunakan sangat mudah terbasahi dan mengembang sehingga dalam proses pentabletan harus dihindari kontak dengan cairan.

Metode cetak langsung mempunyai beberapa keuntungan penting, tetapi teknik ini juga memiliki beberapa keterbatasan, yaitu :

- a. Perbedaan ukuran partikel dan kerapatan *bulk* antara obat dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul yang selanjutnya dapat menimbulkan tidak seragamnya isi obat dalam tablet.
- b. Obat dosis besar dapat menimbulkan masalah dengan kempa langsung bila tidak mudah dikempa dengan obatnya sendiri, sehingga membutuhkan sejumlah besar pengisi yang menyebabkan tablet menjadi mahal dan sukar ditelan.
- c. Beberapa pengisi dapat berinteraksi dengan bahan aktif.
- d. Cetak langsung dalam keadaan kering sehingga aliran statik dapat terjadi pada obat selama pencampuran dan pemeriksaan rutin, yang mungkin dapat mencegah keseragaman distribusi obat dalam granul (Lachman *et al.*, 1994).

Metode cetak langsung ini digunakan utamanya pada 2 tipe obat, yaitu:

- a. Obat-obat yang relatif larut dapat diproses sebagai partikel kasar (untuk menjamin sifat alirnya bagus)
- b. Obat-obat yang poten, diberikan dalam dosis kecil dan obat-obat yang dapat dicampur dengan bahan tambahan yang relatif kasar partikelnya karena sifat alir dan kompaksi formulasi dikontrol terutama oleh bahan tambahan (Aulton, 2002).

## 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 (Lestari, 2006). Desain faktorial merupakan solusi paling efisien bila eksperimen meneliti pengaruh dari dua atau lebih faktor, karena semua kemungkinan kombinasi tiap *level* dari faktor-faktor dapat diselidiki secara lengkap (Wahyudi *et al.*, 2002). Desain faktorial dapat memperkirakan efek dan interaksi dari faktor.

Desain faktorial mengandung beberapa pengertian, yaitu faktor, *level*, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voigt, 1984). *Level* merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan *level* yang diteliti meliputi *level* rendah dan *level* tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada *level* tinggi dikurangi rata-rata respon pada *level* rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati (Bolton, 1997).

Prosedur optimasi menggunakan desain faktorial difasilitasi dengan penyederhanaan dalam sebuah persamaan polinomial empiris menjadi hasil eksperimen. Persamaan tersebut terbangun dari sebuah  $2^n$  faktor eksperimen seperti di bawah ini :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$$

Y = respon/hasil yang diamati.

$X_1, X_2$  = *level* dari faktor.

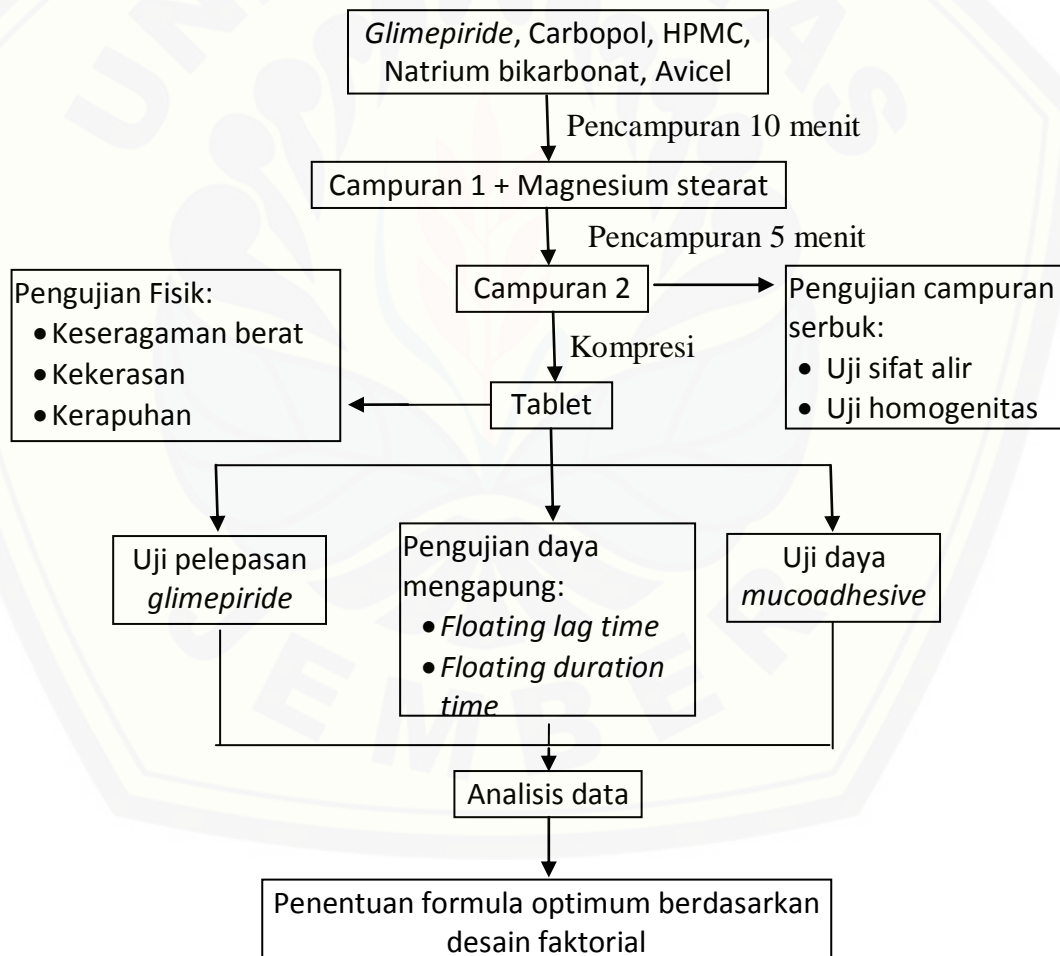
$b_0, b_1, b_2, b_{12}$  = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan.

Desain faktorial sangat sederhana dengan jumlah percobaan  $2^n$ , dimana n adalah jumlah faktor. Metode ini cocok digunakan dalam penelitian eksperimental karena jumlah percobaannya sedikit, yaitu sebanyak  $2^n$  (Bolton, 1997).

### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial. Penelitian yang dilakukan adalah: 1. Penetapan formula; 2. Pencampuran bahan; 3. Pengujian campuran bahan; 4. Pencetakan tablet; 5. Pengujian fisik; 6. Pengujian daya apung, kekuatan *mucoadhesive*, pelepasan *Glimepiride* dari matriks tablet; 7. Analisis data; 8. Penentuan formula optimum. Berikut adalah skema metode penelitian yang akan dijelaskan gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Glimepiride* (PT. Dexa Medica dengan *Certificate of Analysis item number C-30223-00*), *Carbopol* (Brataco Chemica), *HPMC K4M* (Brataco Chemica), natrium bikarbonat (Brataco Chemica), *Avicel* (Brataco Chemica), magnesium stearat (Brataco Chemica), Asam klorida (Brataco Chemica), *Sodium Lauryl Sulfat* (SLS), Lambung kelinci jantan lokal (Lab. Fisiologi Manusia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember) dan Aqua destilata (Lab. Kimia Dasar Fakultas MIPA Universitas Jember).

### 3.3 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, U.K.), spektrofotometer (*Genesys tipe 10s UV-VIS*), alat pencetak tablet *Single Punch (type TDP)*, timbangan analitik (*Ohaus Adventurer<sup>TM</sup>*), pH meter (*Ep Hanna*), alat uji disolusi, alat penguji sifat alir, alat uji kerapuhan tablet, mortir dan stamper, alat uji *floating*, spuit, alat-alat gelas, *Microsoft Office Exel 2007*, *Design Expert 7.1.6* sebagai program pengolahan data.

### 3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember bulan November-Januari 2013.

### 3.5 Prosedur Penelitian

#### 3.5.1 Penetapan Formula

*Glimepiride* diketahui memiliki waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 5-9 jam dan volume distribusi ( $V_d$ ) 113 ml/kg (Rowe *et al.*, 2003). Nilai bioavailabilitas ( $F$ ) = 1. Sediaan dirancang untuk frekuensi pemberian dua kali sehari sehingga kadar efektif dalam plasma tiap tablet dipertahankan selama 12 jam.



Formula secara umum untuk 1 tablet (berat = 200 mg), mengandung 1,5 mg *Glimepiride* dari hasil perhitungan dosis sebagai berikut :

Diketahui :

$$\begin{aligned} V_d &= 113 \text{ ml/kg} \\ C_{p \text{ max}} &= 0,103 \text{ mg/L} = 0.000103 \text{ mg/ml} \\ T_{1/2} &= 5 \text{ jam} \\ CL &= 2,7 \text{ L/jam} \\ \tau &= 12 \text{ jam} \\ F &= 1 \\ BB &= 60 \text{ Kg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_d &= 113 \text{ ml/mg} \times 60 \text{ Kg BB} \\ &= 6,780 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K &= 0,693/5 \\ &= 0,1386 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Cl &= Kel \times V_d \text{ total} \\ &= 0,1386 \times 6,780 \\ &= 939,708 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D_o &= \frac{Cl \cdot \tau \cdot C_{p \text{ max}}}{F} \\ &= \frac{0,000103 \times 12 \text{ jam} \cdot 939,708}{1} \\ &= \frac{1,16}{1} \\ &= 1,16 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pemakaian bahan aktif ditingkatkan menjadi 1,5 mg supaya mempermudah dalam pembuatan dan perhitungan. Dosis 1,5 mg per tablet juga memasuki rentang terapi dan memasuki rentang dari penelitian-penelitian sebelumnya.

Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet *glimepiride* dapat mengapung selama 12 jam dengan mengaplikasikan metode desain faktorial. Penelitian menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y

dan variabel bebas (faktor) X. variabel Xa adalah jumlah polimer *carbopol* sedangkan variabel Xb adalah jumlah polimer HPMC. Variabel terikat Y1 adalah waktu yang diperlukan untuk tablet dapat mengapung (*floating lag time*), variabel Y2 adalah lama tablet dapat tetap mengapung (*floating duration time*), Y3 adalah kekuatan *mucoadhesive* tablet dan Y4 adalah efisiensi disolusi pada menit 720 ( $DE_{720}$ ).

*Level* dari 2 faktor yang digunakan ditentukan menurut rancangan desain faktorial tercantum dalam Tabel 3.1. yaitu *carbopol* sebagai faktor A sedangkan HPMC sebagai faktor B.

Tabel 3.1 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-)	<i>Level</i> tinggi (+)
<i>Carbopol</i>	15	70
HPMC K4M	10	50

Selanjutnya ditentukan interaksi antara kedua faktor tersebut seperti yang terlihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (Carbopol)	Faktor B (HPMC K4M)	Interaksi Faktor A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

berdasarkan 2 faktor tersebut, secara keseluruhan dimasukkan dalam formula tablet seperti pada Tabel. 3.3.

Tabel 3.3 Susunan Formula Tablet Lepas Lambat

Bahan	Formula (mg)			
	I	II	III	IV
<i>Glimepiride</i> (mg)	1,5	1,5	1,5	1,5
<b><i>Carbopol</i> (mg)</b>	<b>15</b>	<b>70</b>	<b>15</b>	<b>70</b>
<b>HPMC K4M (mg)</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
Na. Bicarbonat (mg)	60	60	60	60
Mg Stearat (mg)	1	1	1	1
Avicel (mg)	112,5	57,5	72,5	17,5
Berat tablet (mg)	200	200	200	200

### 3.5.2 Pencampuran Bahan

Proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung dilakukan dengan cara sebagai berikut: semua bahan dicampur kecuali magnesium stearat selama 10 menit, campuran yang diperoleh disebut sebagai campuran 1. Selanjutnya magnesium stearat diayak dan dimasukkan ke dalam campuran 1 kemudian dicampur lagi selama 5 menit dan hasilnya disebut sebagai campuran 2.

### 3.5.3 Pengujian Campuran

#### a. Penentuan Sifat Alir Serbuk dan Sudut Diam

30 gram serbuk ditimbang dan dimasukkan pada corong uji waktu alir yang dasar corongnya masih tertutup. *Stopwatch* disiapkan untuk menghitung waktu yang dibutuhkan serbuk untuk melewati corong. Penutup corong dibuka sehingga campuran keluar dan langsung ditampung pada bidang datar. Waktu yang dibutuhkan serbuk untuk melewati corong hingga semua serbuk telah melewati corong dicatat, mengukur tinggi kerucut ( $h$ ) dan jari-jari ( $r$ ) serbuk. menghitung tangen sudut diam dengan membagi  $h$  dengan  $r$ . Kecepatan alir dihitung dengan membagi jumlah total serbuk dengan waktu serbuk melewati corong. Kecepatan alir yang baik jika nilainya lebih dari 10 gram/detik (Sulaiman, 2007). Hubungan antara sudut diam dan kemampuan mengalir massa campuran dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir serbuk (Sulaiman, 2007)

Sudut diam	Sifat alir
<25	Baik sekali
25-30	Baik
30-40	Agak baik
>40	Buruk

b. Penentuan Uji Homogenitas

1. Pembuatan Dapar HCl 0,1 N + *Sodium lauryl sulfat* 0,5% b/v pH 1,2

Dengan menggunakan metode kalibrasi, diukur HCl 32% sebanyak 4,92 ml. HCL dituang pada beker gelas yang telah berisi *aqua destilata* secukupnya, lalu ditambahkan aqua dest sampai 500 ml untuk mendapatkan konsentrasi HCL 0,1 N. Ditimbang 2,5 g serbuk SLS dimasukkan dalam beker gelas yang telah berisi HCL 0,1 N aduk sampai homogen atau jernih. Lalu campuran larutan ditambahkan larutan HCl 0,1 N sampai larutan tepat 500 ml (Reichal *et al.*, 2011).

2. Penentuan panjang gelombang maksimum

Membuat larutan baku dari 5 mg *Glimepiride* yang dilarutkan pada 100 ml dapar HCl 0,1 N dengan SLS 0,5% b/v (50 ppm). Dipipet 1 ml dari larutan lalu dilarutkan sampai 10 ml dengan dapar HCl 0,1 N dengan SLS 0,5% b/v sehingga didapat 5 ppm atau 5 µg/ml. Lalu diamati serapannya pada spektrofotometri pada panjang gelombang 200-400 nm lalu ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

### 3. Pembuatan larutan baku kerja *Glimepiride*

Cara pembuatan larutan baku untuk uji homogenitas dan keseragaman sediaan ialah: membuat larutan baku dari 20 mg *Glimepiride* yang dilarutkan pada 100 ml metanol dalam labu ukur (200 ppm). Dipipet sebanyak 1 ml lalu diencerkan dengan dapar HCl 0,1 N dengan SLS 0,5% b/v sampai sebanyak 100 ml dalam labu ukur (2 ppm). Larutan baku induk (2 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 0,4 ppm, 0,6 ppm, 0,8 ppm, 1,0 ppm, 1,2 ppm, dan 1,6 ppm. Lalu masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang maksimum.

### 4. Penentuan Homogenitas *Glimepiride* dalam serbuk

Penentuan homogenitas dilakukan dengan cara yaitu diambil sejumlah serbuk yang setara dengan berat 1 tablet mengandung 1.5 mg *Glimepiride*, yaitu 200 mg, lalu diekstraksi dengan metanol sebanyak 100 ml pada Labu ukur 100 ml selama 10 menit. Diambil 1 ml larutan lalu dilarutkan pada dapar HCl dengan SLS 0,5% b/v pH 1,2 sampai 100 ml lalu disonifikasi selama 5 menit. Larutan disaring dengan membran selulosa asetat (0.45  $\mu$ m). kandungan obat dapat ditentukan dengan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum (Reichal *et al.*, 2011).

#### 3.5.4 Pencetakan Tablet

Campuran serbuk masing-masing formula dikompresi menjadi tablet menggunakan pencetak tablet *Single Punch (type TDP)* dengan metode cetak langsung.

#### 3.5.5 Pengujian Tablet

Evaluasi tablet meliputi pengujian sifat fisik tablet, uji *floating* dan *mucoadhesive* menggunakan lambung kelinci serta uji pelepasan *Glimepiride* dari tablet.

## a. Pengujian Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman bobot dapat diterapkan pada kapsul lunak atau produk yang memiliki zat aktif 50% atau lebih. Sedangkan persyaratan keseragaman kandungan dapat diterapkan pada semua sediaan. Pada penelitian ini, digunakan keseragaman kandungan karena bahan aktif kurang dari 50% dari berat sediaan (Depkes RI, 1995).

Ditimbang berat 10 tablet satu per satu, tentukan bobot rata-ratanya. Digerus lalu sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang sehingga diperoleh 1.5 mg *Glimepiride*, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan metanol sampai tanda batas sehingga didapatkan 15 ppm larutan. dipipet sebanyak 1 ml dan masukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan dapar HCL dengan SLS 0,5% b/v pH 1,2 sampai tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 0,15 µg/ml atau 0,15 ppm. Kemudian larutan diukur serapannya dengan panjang gelombang maksimum (Depkes RI, 1995). Kadar *Glimepiride* diperoleh dengan memasukkan data serapan ke dalam kurva kalibrasi. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah masing-masing zat aktif dalam 10 tablet memiliki rentang antara 98% - 102% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (USP24, 2000).

## b. Pengujian Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet berpengaruh terhadap ketahanan tablet dari guncangan mekanik. Kekuatan mekanik ini berperan dalam proses pembuatan, pengepakan, pendistribusian dan penyerahan kepada konsumen. Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat penguji kekerasan *Stoke-Mosanto Hardness Tester*. Tata cara pelaksanaannya adalah sebagai berikut: tablet diletakkan pada tempat yang tersedia pada *Stoke-Mosanto Hardness Tester*. Knop diulir searah jarum jam secara perlahan sampai tablet yang akan diuji terjepit ringan oleh dudukan tablet. Mistar ukur digeser sehingga garis angka nol segaris dengan garis penunjuk, Mistar ukur ditahan sehingga tidak bergerak. Kemudian knop diputar sampai tabletnya patah. Pada saat tablet pecah, skala dibaca yang dinyatakan dalam

satuan kg/cm<sup>2</sup>. Penentuan kekerasan tablet dikontrol antara 10 - 20 kilogram dan dilakukan replikasi sebanyak 10 kali (Somasekhar, 2012).

### c. Pengujian Kerapuhan Tablet

Kerapuhan menentukan ketahanan permukaan tablet dari gesekan yang dialaminya selama penyimpanan, distribusi, dan saat tablet akan digunakan. Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester tipe FT-USP* dengan cara sebagai berikut : 20 tablet matrik dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang ( $W_1$ ) dan dimasukkan dalam alat uji. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 100 putaran (Somasekhar, 2012). Tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk yang menempel lalu ditimbang lagi beratnya ( $W_2$ ). Dihitung % kerapuhannya dengan persamaan :

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \%$$

Penentuan kerapuhan tablet dilakukan dengan pengulangan sebanyak tiga kali. Kehilangan berat  $\leq 1\%$  masih dapat dibenarkan (Lachman *et al.*, 1994).

### d. Pengujian Pelepasan *glimepiride* Dari Tablet

Cara pembuatan larutan larutan baku untuk disolusi ialah 20 mg *Glimepiride* yang dilarutkan pada 1000 ml dapar HCl 0,1 N dengan SLS 0,5% b/v dalam labu ukur (20 ppm). Larutan baku induk (20 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 0,2 ppm, 0,4 ppm, 0,6 ppm, 0,8 ppm, 1,0 ppm, 1,2 ppm dan 1,6 ppm. Lalu masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang maksimum.

Profil pelepasan *Glimepiride* dari tablet ditentukan dengan uji disolusi secara *in vitro* menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm). Medium disolusi sebanyak 900 ml yang digunakan yaitu dapar HCl dengan SLS 0,5% b/v (pH 1.2) selama 12 jam pada suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  (Reichal *et al.*, 2011).

Pengambilan medium disolusi dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 dan 720 dengan

mempertahankan kondisi *sink*. Medium disolusi yang diambil harus segera digantikan dengan dapar dalam jumlah yang sama yaitu 5 ml. Larutan yang diambil kemudian disaring dengan membran 0,45  $\mu\text{m}$ . Sampel kemudian diukur serapannya pada spektrofotometer dan dibandingkan dengan kurva baku pada panjang gelombang maksimum 230 nm. Dibuat kurva jumlah obat yang terlepas dengan waktu, lalu dihitung efisiensi disolusi (DE) *Glimepiride* pada menit ke 720 dengan terlebih dahulu menghitung AUC-nya (Somasekhar, 2012).

e. Uji Daya Apung Tablet *Glimepiride*

Tablet diletakkan ke dalam beker gelas 100 ml yang berisi 100 ml HCl 0,1 N (pH 1,2 dan temperatur 37,5<sup>0</sup> C). Dilakukan replikasi sebanyak 5 tablet pada masing-masing formula. Waktu yang dibutuhkan tablet saat dicelupkan sampai tablet dapat mengambang dihitung sebagai *floating lag time*. Lalu diukur lama waktu tablet tersebut tetap mengapung yang dihitung sebagai *floating duration time*. Pengamatan tersebut dilakukan secara visual (Somasekhar, 2012).

f. Uji daya *mucoadhesive*

Pengujian dilakukan dengan alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, U.K.) dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung dipotong menjadi ukuran 2x2 cm dan diletakkan pada penjepit pada bagian *holder* lalu diberi dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan suhu dijaga tetap 37<sup>0</sup>C. Tablet uji diletakkan pada bagian *probe* menggunakan perekat dua sisi. Mengatur kecepatan probe menjadi 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan mukosa. Gaya konstan diatur sebesar 500 gram selama 10 detik lalu *probe* 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 3x pada masing-masing formula.



### 3.5.6 Analisis Data

#### a. Analisis pelepasan *Glimepiride* dengan konsep efisiensi disolusi

Pada sediaan lepas lambat, kesesuaian pelepasan masing-masing formula ditentukan dengan menggunakan ketentuan sebagai berikut (Banakar, 1992):

- Pada waktu sebanding  $0,25 D$  = jumlah obat yang dilepaskan 20 % - 50 %
- Pada waktu sebanding  $0,5 D$  = jumlah obat yang dilepaskan 45 % - 75 % ,

$D$  adalah interval pemakaian tablet lepas lambat yang direncanakan, dalam penelitian ini adalah 12 jam. Sehingga, nilai  $DE_{720}$  yang diharapkan dari sediaan sebesar 42%-74%.

#### b. Analisis Efisiensi Disolusi (DE)

Efisiensi Disolusi (DE) adalah daerah di bawah 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 42%-74%.

DE dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

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

#### c. Analisis Kinetika Pelepasan *Glimepiride*

Hasil dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan Higuchi.

1. Analisis pelepasan order nol

Analisa kinetika pelepasan order nol dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = K.t$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta pelepasan dan t adalah waktu. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan terhadap waktu.

2. Analisis kinetika pelepasan order satu

Analisis kinetika pelepasan order satu dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$\ln(100-M) = \ln 100 - K.t$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta dan t adalah waktu. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order satu dengan menggunakan persamaan diatas, yaitu dengan cara memplotkan log sisa obat dalam matrik terhadap waktu.

3. Analisis kinetika pelepasan model Higuchi

Analisa kinetika pelepasan model Higuchi dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = K.t^{1/2}$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari pelepasan model Higuchi dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan vs akar dari waktu.

Kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula ditunjukkan dari nilai r yang paling besar (Ashrafi, 2005).

d. Analisis *floating lag time* dan *floating duration time*

waktu yang dibutuhkan *floating lag time* antara 10-600 detik, dan waktu *floating duration time* dipersyaratkan tidak kurang dari 720 menit.

e. Analisis *mucoadhesive*

Kekuatan *mucoadhesive* yang dipersyaratkan sebesar 50-100 gram dengan harapan tablet dapat cukup kuat untuk melekat pada dinding epitel lambung terhadap pergerakan dan waktu pengosongan lambung.

## f. Analisis Desain Faktorial

Berdasarkan data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan umum  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$  sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (*level*) dan respon (kekuatan *Floating* dan  $DE_{600}$ ).

Berdasarkan rumus  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$  dapat dihitung harga koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$ . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *Design Expert 7.1.6*. Pembuatan *contour plot* meliputi kekuatan *mucoadhesive* dan  $DE_{600}$  tablet *Glimepiride* sistem mengapung sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon.

*Contour plot* yang dihasilkan kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui jumlah/*level* optimum dan interaksi dari *Carbopol* dan HPMC K4M yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat *Glimepiride* sistem mengapung. *Contour plot* tersebut juga menunjukkan besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya.