



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN NATRIUM
ALGINAT PADA TABLET *GLICLAZIDE* SISTEM *FLOATING-
MUCOADHESIVE***

SKRIPSI

Oleh :

SHINTHA ROCHMANULLAH

NIM. 102210101076

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN NATRIUM
ALGINAT PADA TABLET *GLICLAZIDE* SISTEM *FLOATING-
MUCOADHESIVE***

SKRIPSI

Diajukan guna menyelesaikan tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1) dan memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Oleh :

**SHINTHA ROCHMANULLAH
102210101076**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan puji syukur kehadiran Allah SWT, skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah S.W.T, yang memberikan hamba taufiq dah hidayahnya sehingga hamba bisa hidup dalam keadaan sehat wal ‘afiat dan kekuatan untuk belajar menjadi hamba yang bertakwa.
2. Kedua orang tuaku tersayang Ibu Sri Umi Rahayu dan Ayah Subiantoro yang senantiasa memberikan do’a, dukungan ,bimbingan, kasih sayang tiada henti serta pengorbanan yang telah dilakukan untukku setiap waktu.
3. Kakakku Restu Prasetya Rahayu yang selalu mendoakan, mendukung dan memotivasi saya untuk tetap bersemangat menjadi lulusan sarjana farmasi;
4. Sahabat-sahabat tercinta Eny Setyaning Wulandari, Desy Fajar Fairusyita yang telah memberi doa, semangat dan motivasi;
5. Guru–guru dan dosen sejak taman kanak–kanak sampai dengan perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan bimbingan sampai saat ini;
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Tak ada rahasia untuk menggapai sukses. Sukses itu dapat terjadi karena kerja keras,
dan mau belajar dari kegagalan.”

(General Colin Powell)

“ Allah tidak akan membebani seseorang melainkan dengan kesanggupannya. Dia
mendapat pahala dari kebajikan yang dikerjakannya dan dia mendapat siksa dari
kejahatan yang diperbuatnya.”

(terjemahan Surat Al-Baqarah:286)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Shintha Rochmanullah

NIM : 102210101076

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa Dan Natrium Alginat Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive*” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya plagiat. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapatkan sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Juli 2015

Yang menyatakan,

Shintha Rochmanullah

NIM. 102210101076

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM ALGINAT PADA TABLET *GLICLAZIDE* SISTEM
*FLOATING-MUCOADHESIVE***

Oleh :

**SHINTHA ROCHMANULLAH
NIM 102210101076**

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa Dan Natrium Alginat Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive*” telah diuji dan di sahkan pada:

Hari : Selasa
Tanggal : 28 Juli 2015
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt.
NIP. 1975503092001121001

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

Tim Penguji

Anggota I

Anggota II

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

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

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Alginat pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive*; Shintha Rochmanullah, 102210101076; 100 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia kronik dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan metabolisme protein karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Prevalensi penyakit Diabetes Mellitus tipe 2 menunjukkan peningkatan signifikan di berbagai penjuru dunia. Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Salah satu terapi Diabetes Mellitus tipe 2 adalah *Gliclazide*. *Gliclazide* memiliki waktu paruh pendek maka memerlukan frekuensi pemakaian dosis yang lebih sering. Terapi obat *gliclazide* secara konvensional membutuhkan dosis besar yaitu 80-320 mg dua kali sehari. Hal ini menyebabkan ketidaknyamanan pasien sehingga perlu diformulasi menjadi sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol.

Salah satu bentuk sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol adalah *Gastroretentive drug delivery sistem* (GRDDS). Salah satu pendekatan sistem *Gastroretentive* adalah dengan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* yaitu membuat sediaan dapat mengapung dan menempel pada mukosa lambung. Tujuan kombinasi *floating* dan *mucoadhesive* diharapkan mampu mengatasi kekurangan dari masing-masing sistem jika diterapkan secara tunggal sehingga dapat meningkatkan waktu tinggal tablet di lambung.

Polimer-polimer yang digunakan pada sistem *floating-mucoadhesive* dapat berupa polimer nonionik, polimer anionik, maupun kombinasinya. Penelitian dilakukan dengan menggunakan kombinasi nonionik (HPMC K4M) dan anionik

(natrium alginat). Kombinasi polimer ini untuk mencegah terjadinya ledakan dosis dan membantu mengontrol pelepasan obat khususnya untuk obat *gliclazide*.

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode cetak langsung dan dilakukan evaluasi terhadap tablet yang dihasilkan. Semua bahan dicampur kemudian dilakukan evaluasi campuran serbuk meliputi pengujian sifat alir atau sudut diam, homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk. Campuran serbuk kemudian dikompresi menggunakan mesin cetak tablet *single punch* dan dievaluasi meliputi pengujian kekerasan, kerapuhan, keseragaman sediaan, kemampuan mengapung (*floating lag time* dan *floating duration time*), kekuatan *mucoadhesive*, pelepasan *gliclazide*. Respon pada pengujian mengapung, kekuatan *mucoadhesive*, efisiensi disolusi menit ke-720(DE_{720}) yang digunakan untuk menentukan formula optimum dengan menggunakan desain faktorial.

Hasil pengujian kemampuan mengapung memberikan data *floating lag time* formula (1),(A),(B),(AB) masing-masing sebesar 199,7; 208,6; 200,9; 270,5 detik dan *floating duration time* semua formula memenuhi persyaratan yaitu selama lebih 12 jam. Kekuatan *mucoadhesive* formula (1),(A),(B),(AB) masing-masing sebesar 56,76; 79,80; 66,57; 115,97 gram. Efisiensi disolusi menit ke-720(DE_{720}) formula (1),(A),(B),(AB) masing-masing sebesar 50,16; 24,98; 122,34; 26,66. Semua formula yang diuji menunjukkan kinetika pelepasan model Higuchi dengan mekanisme yang dominan adalah pelepasan secara difusi.

Respon yang digunakan untuk menentukan formula optimum diberikan dengan kriteria respon *floating lag time* (10-600 detik), kekuatan *mucoadhesive* (50-100 gram), dan DE_{720} (49,72-60,42%). Berdasarkan hasil optimasi menggunakan software Design Expert 9.0.4 diperoleh komposisi HPMC K4M dan Na.alginat dapat memberikan respon yang diharapkan yaitu jumlah HPMC K4M dengan rentang 72-119,58 mg, sedangkan Na.alginat 30-68,558

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa Dan Natrium Alginat Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive*” Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik berkat dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S. Si.,Apt., M. Farm atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S.,S.F.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota dengan penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
3. Bapak Dwi Nurrahmanto, S.Farm.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritiknya.
4. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm.,Apt dan Ibu Nia Kristiningrum, S.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada saya.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran, dan kritik kepada penulis.

6. PT. Dixa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
7. Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Hani, Ibu Wayan, Mbak Indri dan Mbak dinik yang selalu membantu penulis saat melaksanakan penelitian laboratorium.
8. Keluargaku, Bapak, Ibu, Mbak Restu yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran, doa, dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini.
9. Sahabat kembaran saya: Eny Setyaning Wulandari dan Desy Fajar yang telah memberi semangat kepada saya.
10. Sahabat-sahabat seperjuangan angkatan 2010 : Eva, Siti, Riska, Sinta.Cr, Indri, Reny, Dewi, Lesty, Dian Ayu, Weka, serta sahabat lain yang namanya tidak disebutkan satu persatu;
11. Teman-teman skripsi farmasetika seperjuangan Eva, Reny, Dewi, Bella, Agil, Debby, Rina, Neny, Ika, Angel, Pheni, Hendra yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran
12. Rekan-rekan seperjuangan angkatan 2010 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi
13. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.

Kritik dan saran sangat penulis harapkan demi kesempurnaan skripsi ini, semoga Allah SWT memberikan balasan atas kebaikan semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Besar harapan penulis agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Jember, Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
ABSTRAK	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus	6
2.2 Tinjauan Tentang Lambung	7
2.3 Tinjauan Tentang Lepas Lambat	10
2.4 Tinjauan Tentang <i>Gastroretentive</i>	12
2.5 Sistem <i>Floating</i>	14
2.6 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	16

2.7 Gliclazide	18
2.8 Tinjauan tentang Polimer	19
2.8.1 Hidroksipropil Metilselulosa	19
2.8.2 Natrium Alginat	20
2.9 Metode Cetak Langsung	21
3.0 Desain Faktorial	22
BAB 3. METODE PENELITIAN	24
3.1 Rancangan Penelitian	24
3.2 Bahan Penelitian	25
3.3 Alat Penelitian	25
3.4 Tempat dan Waktu Penelitian	25
3.5 Prosedur Penelitian	25
3.5.1 Penetapan Formula.....	25
3.5.2 Pencampuran Bahan.....	28
3.5.3 Pengujian Campuran	28
3.5.4 Pencetakan Tablet	31
3.5.5 Pengujian Tablet.....	31
3.5.6 Analisis Data	35
3.7 Penentuan Daerah Optimum	36
3.7.1 Analisis <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Floating Duration Time</i>	36
3.7.2 Analisis Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	36
3.7.3 Analisis Pelepasan Bahan Obat.....	37
3.7.4 Analisis Desain Faktorial	37
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Pembuatan Campuran Serbuk	38
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	38
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir	38

4.2.2 Hasil Pengujian Homogenitas <i>Gliclazide</i> dalam Campuran Serbuk.....`	39
4.3 Hasil Pencetakan Tablet	41
4.4 Hasil Evaluasi Tablet	42
4.4.1 Hasil Pengujian Keseragaman Sediaan	42
4.4.2 Hasil Pengujian Kekerasan Tablet	42
4.4.3 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet	43
4.4.4 Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	44
4.4.5 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	48
4.5 Hasil Pengujian Disolusi Tablet <i>Gliclazide</i>.....	51
4.5.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	51
4.5.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku <i>gliclazide</i>	52
4.5.3 Hasil Uji Disolusi <i>Gliclazide</i> dari Tablet Matrik	53
4.5.4 Penentuan Parameter Disolusi DE ₇₂₀	53
4.6 Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Tablet <i>Modified-Released Gliclazide</i>.....	56
4.7 Hasil Penentuan Daerah Optimum	58
BAB 5. PENUTUP.....	60
5.1 Kesimpulan	60
5.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Waktu tinggal makanan di bagian saluran cerna.....	9
3.1 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan Desain Faktorial)	27
3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial.....	27
3.3 Susunan Formula Tablet Lepas Lambat	28
3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir serbuk	29
3.5 Hubungan Antara Kecepatan Alir dan Sifat Alir Serbuk	29
4.1 Hasil pengujian sifat alir.....	39
4.2 Hasil pengujian homogenitas kandungan <i>Gliclazide</i> dalam campuran serbuk.....	41
4.3 Hasil pengujian keseragaman kandungan Sediaan.....	42
4.4 Hasil pengujian kekerasan tablet.....	43
4.5 Hasil pengujian kerapuhan tablet	43
4.6 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	44
4.7 Nilai efek faktor HPMC K4M, Na.alginat, dan interaksi keduanya terhadap respon <i>floating lag time</i>	45
4.8 Nilai efek faktor HPMC K4M, Na.alginat, dan interaksi keduanya terhadap respon <i>floating duration time</i>	47
4.9 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	48
4.10 Nilai efek faktor HPMC K4M, Na.alginat, dan interaksi keduanya terhadap respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	49
4.11 Hasil penentuan DE_{720}	53
4.12 Nilai efek faktor HPMC K4M, Na.alginat, dan interaksi keduanya terhadap respon DE_{720}	54
4.13 Hasil perhitungan r dan r^2	58
4.14 Data faktor dan respon untuk menentukan formula optimum.....	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi lambung	7
2.2 Fase siklus <i>Migrating myoelectrik cycle</i> (MMC).....	8
2.3 Profil kadar obat dalam plasma terhadap waktu	12
2.4 Pelepasan obat system <i>floating effervescent</i>	15
2.5 Konsep <i>Mucoadhesive</i>	17
2.6 Mekanisme pembentukan ikatan <i>Mucoadhesive</i>	18
2.7 Struktur <i>Gliclazide</i>	18
2.8 Struktur Kimia HPMC.....	20
2.9 Struktur Kimia Natrium Alginat.....	20
3.1 Skema langkah kerja Penelitian	24
4.1 Spektra hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan <i>gliclazide</i> 15 ppm.....	40
4.2 Kurva baku <i>Gliclazide</i> dalam media metanol dan dapar HCl pH 1,2	40
4.3 <i>Contour plot</i> respon <i>floating lag time</i>	46
4.4 <i>Contour plot</i> respon <i>floating duration time</i>	48
4.5 (a) <i>Contour plot</i> DE720; (b) <i>overlay</i> DE720	50
4.6 Spektra hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan <i>gliclazide</i> 15ppm.....	51
4.7 Kurva baku <i>Gliclazide</i> dalam dalam larutan dapar HCl pH 1.2	52
4.8 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula	53
4.9 (a) <i>Contour plot</i> DE720; (b) <i>overlay</i> DE720	55
4.10 Perbandingan kinetika pelepasan orde nol	56
4.11 Perbandingan kinetika pelepasan orde satu	57
4.12 Perbandingan kinetika pelepasan model Higuchi	57
4.13 <i>Overlay plot</i> daerah optimum.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Bahan	66
B. Hasil Penimbangan Bahan F (1), A, B, dan AB	67
C. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	68
C.1 Tabulasi hasil pengukuran sudut diam campuran serbuk	68
C.2 Hasil data scanning larutan <i>gliclazide</i> dalam metanol dan dapar HCl dengan panjang gelombang 200-400nm	68
C.3 Hasil pengukuran serapan larutan <i>Gliclazide</i> dalam metanol dan dapar HCl pH 1,2 dalam satu seri pengenceran	69
C.4 Tabulasi hasil serapan dan kadar <i>Gliclazide</i> dari campuran serbuk tiap formula	69
C.5 Contoh perhitungan kadar <i>Gliclazide</i> dalam campuran serbuk.....	70
D. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet	71
D.1 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet	71
D.2 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet	71
D.3 Tabulasi hasil serapan dan kadar <i>Gliclazide</i> dari penetapan kadar tablet.	72
E. Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung	74
E.1 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i>	74
E.2 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i>	75
F. Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	75
F.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	75
G. Pengujian Pelepasan <i>Gliclazide</i>	75
G.1 Hasil data scanning larutan <i>gliclazide</i> dalam dapar HCl pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400nm	75
G.2 Hasil pengukuran serapan larutan <i>Gliclazide</i> dalam dapar HCl pH 1,2 satu seri pengenceran	76
G.3 Tabulasi hasil pengukuran serapan larutan <i>Gliclazide</i> dalam dapar HCl	

pH 1,2	76
G.4 Hasil persen pelepasan <i>Gliclazide</i>	79
G.5 Contoh perhitungan persen pelepasan gliclazide	82
G.6 Tabulasi hasil penentuan efisiensi disolusi menit ke-720 (DE_{720})	83
G.7 Contoh perhitungan DE_{720}	85
H. Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya	86
H.1 Tabulasi Respon <i>floating lag time</i>	86
H.2 Tabulasi Respon <i>floating duration time</i>	87
H.3 Tabulasi Respon <i>mucoadhesive</i>	87
H.4 Tabulasi Respon DE_{720}	88
I. Hasil analisis design expert.....	88
J. Perhitungan persyaratan DE_{720} <i>gliklazide</i>	92
L. Gambar Kurva Baku dan Panjang gelombang.....	96
L.1 Spektra hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan <i>gliclazide</i> 15 ppm.....	96
L.2 Kurva baku <i>Gliclazide</i> dalam dalam media metanol dan dapar HCl pH 1.2	96
L.3 Spektra hasil disolusi penentuan panjang gelombang maksimum larutan <i>gliclazide</i> 15 ppm	96
L.4 Kurva baku <i>Gliclazide</i> dalam dalam larutan dapar HCl pH 1.2	97
M. Dokumentasi Penelitian.....	97

BAB. 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia kronik dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan metabolisme protein karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (WHO,1999). Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi Diabetes Mellitus tipe-2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (PB PERKENI, 2006). Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan penurunan sekresi insulin dari sel β pankreas dan penurunan respon jaringan terhadap kerja normal insulin yaitu resistensi insulin. Penurunan fungsi sel- β dan resistensi insulin menunjukkan bahwa ketidakmampuan dalam mempertahankan *normoglycemia*, sehingga akan terjadi hiperglikemia (Aquilante,2010)

Diabetes mellitus tipe 2 disebut juga *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM). Salah satu agen hipoglikemik oral yang digunakan dalam pengobatan non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) adalah *gliclazide*. *Gliclazide* merupakan agen hipoglikemik oral generasi kedua sulfonilurea yang bertindak langsung pada sel- β pankreas, dan meningkatkan sekresi insulin. Penyerapan obat *gliclazide* dalam saluran pencernaan lambat dan berubah-ubah. Penyerapan obat lambat biasanya disebabkan disolusi rendah atau permeabilitas obat rendah dalam melintasi membran saluran pencernaan. *Gliclazide* termasuk klasifikasi biofarmasi Kelas II. Laju disolusi obat adalah langkah pengendalian penyerapan obat. Laju disolusi *gliclazide* tergantung pada waktu pengosongan lambung. Obat *gliclazide* mudah diserap di dalam saluran pencernaan dan memiliki waktu paruh pendek sehingga dapat dieliminasi dengan cepat di sirkulasi darah maka memerlukan frekuensi pemakaian dosis yang lebih sering. Berdasarkan alasan inilah, obat

gliclazide dipilih sebagai model sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol. Upaya tersebut dilakukan agar pelepasan obat dapat terjadi secara perlahan dalam saluran pencernaan dan dapat mempertahankan konsentrasi obat *gliclazide* jangka waktu yang lebih lama dalam darah serta memaksimalkan penyerapan obat (Vishal *et al.*,2013). Alasan lain obat *gliclazide* dipilih sebagai model sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol karena penggunaan obat *gliclazide* secara oral dengan dosis pelepasan lambat 30-120mg seefektif dengan dosis dua kali 80-320 mg per hari dalam menurunkan *glycosylated haemoglobin* dengan sedikit efek samping dan resiko hypoglikemia lebih kecil (Prajapati *et al.*,2008).

Gastroretentive drug delivery sistem (GRDDS) merupakan salah satu pendekatan penghantaran obat secara oral dengan pelepasan terkontrol. GRDDS adalah sebuah pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal lambung, sehingga menargetkan situs-spesifik pelepasan obat dalam saluran pencernaan bagian atas untuk efek lokal atau sistemik. Bentuk sediaan *gastroretentive* dapat berada di daerah lambung dalam waktu yang lama dan dapat memperpanjang waktu tinggal obat di lambung (Pratima *et al.*,2012). *Gastroretentive drug delivery sistem* (GRDDS) dapat memperpanjang interval dosis dan meningkatkan kepatuhan pasien. Waktu tinggal obat dalam lambung yang lama dapat meningkatkan bioavailabilitas. Sistem ini juga dapat digunakan pada obat yang mempunyai aksi lokal pada lambung atau usus halus. Berbagai pendekatan sistem *gastroretentive* seperti *high-density drug delivery system*, *floating drug delivery system*, *hydrodynamically balanced drug delivery system*, *gas-generating drug delivery system*, *raft-forming drug delivery system*, *low-density drug delivery system*, *expandable drug delivery system*, *super porous hydrogels*, *mucoadhesive/bioadhesive drug delivery system*, dan *magnetic drug delivery system* (Bhardwaj *et al.*,2011)

Floating drug delivery system merupakan teknik GRDDS yang memiliki massa densitas kurang dari cairan lambung sehingga dapat tetap mengapung di lambung tanpa pengaruh pengosongan lambung jangka lama. Mekanisme sistem ini adalah obat mengapung di lambung, kemudian obat dilepas secara perlahan-lahan sesuai dengan kecepatan yang diinginkan, setelah pelepasan obat, sisa dari sistem tersebut dihilangkan dari lambung (Palla *et al.*,2013). Sistem ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung sehingga mendapatkan bioavailabilitas yang baik dan mempunyai kontrol fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang lebih baik (Nayak *et al.*,2010).

Mucoadhesive/bioadhesive drug delivery system yaitu sistem yang dapat menempel pada dinding lambung pada saat cairan lambung semakin sedikit (Afsar *et al.*, 2011). Sistem *mucoadhesive* dapat meningkatkan absorpsi obat ke tempat yang spesifik dengan melibatkan penggunaan polimer *mucoadhesive* sehingga obat dapat melekat atau menempel pada permukaan epitel di lambung. Sistem ini dapat meningkatkan waktu tinggal di lambung sehingga meningkatkan bioavailabilitas (Nayak *et al.*,2010). Mekanisme sistem ini adalah obat berinteraksi dengan polimer yang dilanjutkan dengan penetrasi dari rantai polimer sehingga membentuk interpenetrasi *mucoadhesive* dengan *mucus* (Pratima *et al.*,2012).

Tujuan kombinasi *floating* dan *mucoadhesive* diharapkan mampu mengatasi kekurangan dari masing-masing sistem jika diterapkan secara tunggal sehingga dapat meningkatkan waktu tinggal tablet di lambung. Kekurangan sistem *floating* adalah adanya kemungkinan tablet akan keluar dari *pylorus* menuju usus halus saat lambung kosong sehingga kemampuan mengapung terbatas hanya 3-4 jam. Kekurangan *mucoadhesive* adalah adanya kemungkinan tablet terlepasnya dari membran mukosa ketika lambung penuh dan dorongan komponen semi padat dalam lambung sebagai efek gerakan peristaltik (Singh *et al.*,2011).

Pada penelitian dipilih *Hydroxypropyl methylcellulose* K4M (HPMC K4M) sebagai polimer *floating* karena dapat mengapungkan sediaan dan dapat membuat densitas tablet lebih rendah dari pada cairan lambung yang membuat tablet tersebut mengapung dan dapat melepaskan obat secara terkontrol (Rajeshbai *et al.*,2011).Natrium alginat dipilih dalam penelitian sebagai polimer *mucoadhesive* karena memiliki kemampuan adesif yang bagus terhadap mukosa yakni kemampuan dalam menghidrasi dan mengembang. Natrium alginat cepat mengembang dan membentuk interaksi adhesi dengan mukosa dan membentuk lapisan kohesif yang lebih luas (Shaikh *et al.*,2012)

Pada penelitian dilakukan optimasi komposisi menggunakan desain faktorial 2ⁿ dengan variabel bebas yaitu HPMC K4M dan Natrium Alginat 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 di atas, maka akan dilakukan penelitian untuk membuat suatu sediaan penghantaran obat *gliclazide* yang dapat bertahan lama dalam lambung dengan menggunakan pengaruh kombinasi polimer *floating* dan *mucoadhesive* terhadap uji kemampuan *floating*, uji kekuatan *mucoadhesive* dan uji profil pelepasan *gliclazide* pada sediaan . Untuk menunjang tablet dapat mengapung dan adesif, maka dibutuhkan polimer kombinasi antara HPMC K4M dan Natrium Alginat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat terhadap respon kemampuan *floating* dan kekuatan *mucoadhesive* dari sediaan?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat terhadap profil pelepasan obat dalam sediaan?
3. Berapakah komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat untuk memenuhi syarat kemampuan *floating*, kekuatan *mucoadhesive* dan profil pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem kombinasi *floating-mucoadhesive* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat terhadap respon kemampuan *floating* dan kekuatan *mucoadhesive* dari sediaan.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat terhadap profil pelepasan obat dalam sediaan.
3. Mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium alginat untuk memenuhi kemampuan *floating*, kekuatan *mucoadhesive* dan profil pelepasan obat sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan tablet lepas lambat *Gliclazide* dengan sistem kombinasi HPMC K4M sebagai polimer *floating* dan Natrium alginat sebagai polimer *mucoadhesive*.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Diabetes mellitus

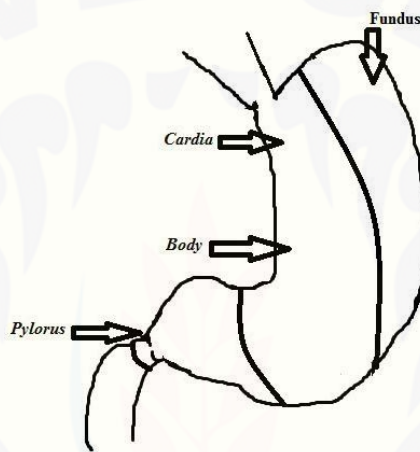
Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (meningkatnya kadar gula darah) yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Secara umum diabetes mellitus dibagi menjadi 2 yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 disebut insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), disebabkan karena kurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Diabetes tipe 2 disebut non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), disebabkan karena penurunan sensitivitas jaringan target terhadap insulin. Kekurangan sensitivitas terhadap insulin sering disebut resistensi insulin dan penyebab resistensi insulin antara lain :

1. Obesitas / kegemukan
2. *Glucorticoids* berlebih (sindrom Cushing atau terapi steroid)
3. Hormon pertumbuhan berlebih (akromegali)
4. Kehamilan, diabetes gestasional
5. Penyakit ovarium polistik
6. Lipodistrofi (berhubungan dengan akumulasi lipid dalam hati)
7. Autoantibodi terhadap reseptor insulin
8. Mutasi reseptor insulin
9. Mutasi γ reseptor aktivator Peroxisom proliferasi (PPAR γ)
10. Mutasi yang menyebabkan obesitas genetik

Efek dasar kurangnya insulin atau resistensi insulin pada metabolisme glukosa konsentrasi glukosa darah meningkat, penggunaan sel glukosa menurun dan kadar lemak, protein meningkat (Ozougwu *et al.*,2013).

2.2 Tinjauan Tentang Lambung

Lambung merupakan organ yang berbentuk seperti huruf J yang terletak di bagian kiri atas abdomen dan tepat di bawah diafragma. Lambung menempati sebagian dari epigastrium dan daerah kiri *hypochondriac*. Fungsi utama lambung adalah untuk menyimpan makanan sementara, mengolah makanan dan kemudian melepaskan makanan perlahan-lahan ke dalam duodenum. Lambung memiliki luas permukaan yang kecil maka penyerapan berlangsung sangat kecil (Palla *et al.*,2013).



Gambar 2.1 Anatomi lambung(Palla *et al.*,2013).

Berdasarkan gambar 2.1 anatomi lambung dibagi menjadi 4 bagian yaitu *cardia*, *fundus*, *body*, dan *antrum* atau *pylorus*. Fungsi utama dari *fundus* dan *body* sebagai tempat penyimpanan, *cardia* sebagai tempat pencampuran atau penggilingan. *Fundus* dapat meningkatkan volume selama makan dengan cara merelaksasi jaringan otot *fundus*. *Fundus* juga berperan dapat menjaga tekanan stabil pada lambung dengan cara menekan isi lambung menuju ke distal melewati *pylorus sphincter* ke dalam usus kecil. Pylorus (*antrum*) adalah bagian utama sebagai tempat pencampuran dan sebagai pompa pendorong tindakan pengosongan lambung (Palla *et al.*,2013).

Beberapa jenis faktor fisiologi lambung seperti kemampuan absorpsi, *clearance* presistemik, pergerakan lambung, waktu tinggal di lambung dan pengosongan lambung dipengaruhi oleh bioavailabilitas bentuk sediaan obat.

➤ Kemampuan absorpsi

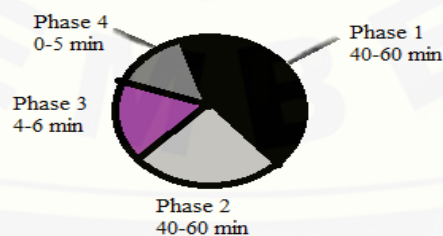
Kemampuan absorpsi berbagai segmen saluran pencernaan berbeda antara satu segmen dengan segmen lainnya yaitu sebagian besar absorpsi terjadi di usus kecil dan sebagian kecil absorpsi terjadi di usus besar dan lambung. Kecuali untuk obat yang absorpsinya baik di usus besar dan usus kecil, sebagian besar waktu durasi aksi obat kurang dari 3-8 jam. Kemampuan absorpsi menjadi faktor pembatas utama untuk pelepasan diperlambat dan sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol.

➤ Clearance presistemik

Untuk obat yang absorpsinya baik di seluruh saluran pencernaan, bioavailabilitas secara signifikan berkurang dengan perubahan tempat spesifik. Degradasi obat juga terjadi karena hidrolisis di lambung, enzimatis pencernaan, metabolisme di perbatasan sekat dinding usus dan mikroorganisme. Degradasi tersebut dapat menyebabkan tingginya variasi konsentrasi obat dalam plasma dan rendahnya absorpsi obat di sirkulasi sistemik

➤ Pergerakan lambung

Pergerakan lambung seperti pengosongan lambung yang terjadi selama puasa dan ketika makan. Selama keadaan puasa, seri *interdigestive electrical* terjadi, melalui siklus lambung dan usus setiap 2 sampai 3 jam. Keadaan tersebut disebut the *Interdigestive myoelectric cycle* atau *Migrating myoelectric cycle* (MMC) (Palla *et al.*,2013).



Gambar 2.2 Fase Siklus *Migrating myoelectric cycle* (MMC) (Palla *et al.*,2013).

Berdasarkan gambar 2.2 Siklus *Migrating myoelectric cycle* (MMC) dibagi menjadi empat fase yaitu:

1. Tahap I berlangsung dari 40 sampai 60 menit dengan kontraksi langka.
2. Tahap II berlangsung selama 40 sampai 60 menit dengan kontraksi sedang. Fase yang berlangsung dengan intensitas dan frekuensi juga meningkat secara bertahap.
3. Tahap III berlangsung selama 4 sampai 6 menit. Fase yang termasuk kontraksi intens dan teratur dalam waktu singkat. Hal ini karena semua bahan yang dicerna dan keluar dari lambung dan turun ke usus kecil.
4. Tahap IV berlangsung selama 0 sampai 5 menit dan terjadi antara fase III dan I dari dua siklus berturut-turut.

➤ Waktu tinggal lambung

Makanan tetap berada di setiap bagian saluran pencernaan untuk waktu periode yang berbeda. Waktu tinggal untuk makanan dalam bentuk cair dan padat di setiap bagian saluran pencernaan seperti pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Waktu tinggal makanan di bagian saluran cerna

Target	Cair	Padat
Lambung	10-30 menit	1-3 jam
<i>Duedenum</i>	< 60 detik	< 60 detik
<i>Jejunum dan ileum</i>	3jam ± 1,5 jam	4 jam ± 1,5 jam
Usus besar		20-50 jam

➤ Berbagai faktor yang mempengaruhi waktu pengosongan lambung adalah:

- a. Keadaan lambung: waktu pengosongan lambung tergantung adanya makanan di lambung. Terjadi peningkatan waktu pengosongan lambung saat tidak ada makanan di lambung.

- b. Ritme sirkadian: dapat meningkat pada siang hari dan menurun pada malam hari dan juga mempengaruhi waktu retensi lambung(GRT).
- c. Ukuran dosis sediaan: kandungan energi makanan yang besar (seperti karbohidrat dan kandungan lemak tinggi) memiliki durasi pengosongan lebih besar.
- d. Densitas dosis sediaan oral: Densitas cairan lambung dilaporkan 1,2 g/cm³. Densitas dosis sediaan harus kurang dari sistem sehingga dapat bertahan di lambung untuk jangka waktu yang lebih lama.
- e. Kelainan bagian lambung: lambung juga mempengaruhi lingkungan sediaan seperti dalam kasus ulkus, kembung dan kejang.
- f. Terapi obat: kerjanya berperan penting pada pengosongan lambung seperti obat prokinetik yaitu *cisapride* dan *Mosapride* dapat meningkatkan pengosongan lambung.
- g. Umur: Peningkatan usia mengurangi pergerakan lambung sehingga meningkatkan waktu pengosongan lambung
- h. Posisi: posisi terlentang pada sisi kanan menunjukkan hasil yang lebih baik daripada di sisi kiri (Palla *et al.*,2013).

2.3 Tinjauan Tentang Lepas Lambat

Sediaan Oral merupakan sediaan paling umum dengan rute pemakaian yang nyaman untuk pasien. Secara umum pertimbangan sediaan oral dalam sistem penghantaran obat memiliki dua sifat utama yaitu obat harus dalam dosis tunggal untuk memperpanjang aksi dan bahan aktif harus secara langsung ke tempat target. Berdasarkan pertimbangan tersebut maka dilakukan pengembangan sistem lepas lambat yang menggambarkan sistem penghantaran obat yang tertunda dan atau memperpanjang waktu pelepasan obat. Pengembangan ini dilakukan untuk meningkatkan keamanan produk dan memperpanjang waktu durasi aksi. Kelemahan dari sistem ini membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai kadar terapeutik, membutuhkan variasi lebih banyak dalam bioavailabilitas, peningkatan

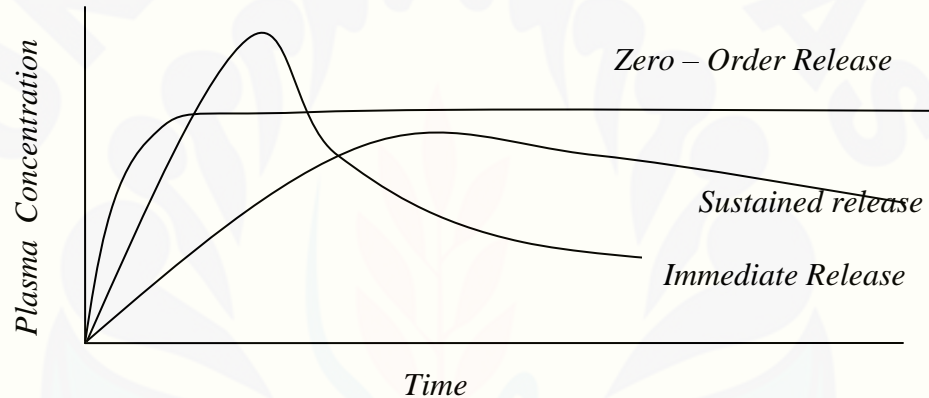
first pass effect, dosis *dumping*. Sistem ini biasanya harga lebih mahal daripada sistem konvensional. Produk dibuat untuk populasi secara luas, dan atau untuk individu, memungkinkan hasil *level steady state* lebih tinggi atau lebih rendah terhadap perbedaan individu. Jika interval terapi obat cukup besar, kemungkinan tidak menimbulkan masalah apapun. Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol dapat bertahan di lambung dalam jangka waktu yang lama. Sistem ini dapat melepaskan obat secara terkontrol dan berkepanjangan, sehingga obat bisa disuplai terus menerus ke tempat penyerapan dalam saluran pencernaan bagian atas. Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol dapat memberikan pelepasan obat yang telah ditentukan, diprediksi, dan laju yang dikendalikan. Sistem ini mampu mencapai konsentrasi pemeliharaan terapi optimal dalam darah dalam jangka waktu yang panjang, peningkatan aktivitas durasi waktu paruh obat pendek, hilangnya efek samping, mengurangi frekuensi dosis dan pemakaian sering pada obat, optimasi terapi dan kepatuhan pasien lebih baik. Pemahaman dasar mengenai karakteristik anatomi dan fisiologis GIT manusia diperlukan untuk memodulasi waktu transit gastrointestinal obat melalui sistem penghantaran obat oral dengan pelepasan terkontrol. Keuntungan dari sistem penghantaran obat oral dengan pelepasan terkontrol antara lain:

- Mengurangi frekuensi dosis
- kenyamanan pasien dan kepatuhan pasien lebih baik
- Mengurangi efek samping gastro intestinal (GI)
- Kurang berfluktuasi kadar obat plasma
- Peningkatan rasio keberhasilan / keamanan
- Efek obat lebih seragam
- Dosis total Lesser

Keberhasilan pengembangan sistem penghantaran oral terkontrol membutuhkan pemahaman tentang tiga aspek sistem, yaitu :

1. Karakteristik fisikokimia obat
2. Anatomi dan fisiologi GIT
3. Karakteristik formula Dosis *Floating drug delivery system* untuk memaksimalkan penyerapan obat di gastrointestinal dan penghantaran tempat spesifik.

Profil kadar obat dalam plasma terhadap waktu untuk sediaan lepas lambat dapat dilihat pada gambar 2.3 (Mohan *et al.*,2013).



Gambar 2.3 Profil kadar obat dalam plasma terhadap waktu setelah pelepasan obat dari sediaan konvensional, sediaan lepas lambat, dan sediaan yang pelepasannya mengikuti persamaan order nol (Mohan *et al.*,2013).

2.4 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 kontrol waktu tinggal obat dalam lambung meliputi anatomi dan fisiologi 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) pada 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 (*metclopamide*). Berat molekul dan lipofilisitas obat yang bergantung pada tingkat ionisasi (Nayak *et al.*,2010).

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 pada 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).

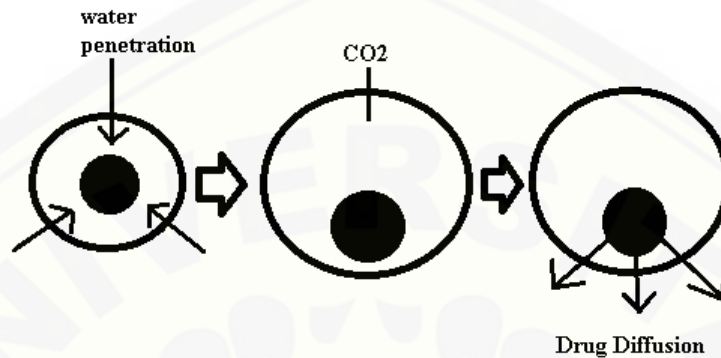
2.5 Sistem *Floating*

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 absorpsi pada lambung atau usus kecil bagian atas. Sistem ini mempunyai densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung sehingga dapat mengapung di lambung tanpa mengganggu kecepatan pengosongan lambung untuk waktu yang lama dan obat dilepaskan secara perlahan. Setelah obat terlepas, sistem residu dapat dikeluarkan dari lambung. Sistem ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dan mempunyai kontrol 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 *gravity* spesifik lebih rendah daripada cairan lambung (1,004-1,01 gm/cm³)
3. Obat harus dapat membentuk gel *barrier kohesive*

Untuk mendapatkan densitas yang rendah dapat dilakukan dengan menjebak udara atau dengan penggabungan bahan yang memiliki densitas rendah. Mekanisme tablet

dapat mengapung dalam lambung serta melepaskan obat secara bertahap dapat dijelaskan oleh gambar 2.4.



Gambar 2.4 Pelepasan obat dari sistem *floating effervescent* (Nayak *et al.*,2010).

Salah satu dari sistem mengapung adalah sistem *effervescent (gas generating system)*. Daya apung dapat dicapai dengan pengeluaran gelembung gas. Sistem mengapung ini menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti chitosan, komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tatarat. Laju stokiometri optimal pada 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. Densitas: waktu tinggal lambung adalah dosis yang dapat mengapung tergantung dari densitas
- 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 saat 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* (Vadaliya, et al., 2012).

2.6 Sistem *Mucoadhesive/Bioadhesion*

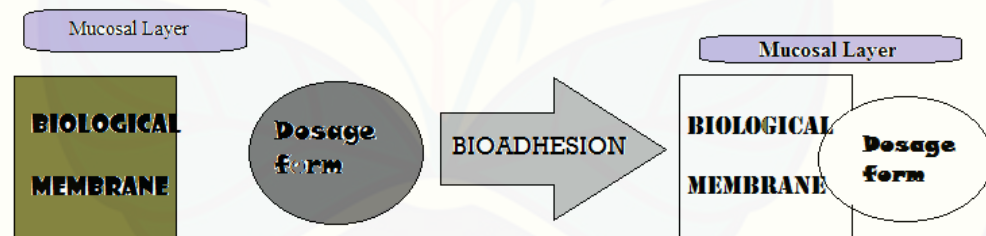
Bioadhesion mengacu pada ikatan yang terbentuk antara dua permukaan biologis atau ikatan antara biologi dan permukaan sintetis. *Bioadhesion* digunakan untuk menggambarkan adhesi antara polimer, baik sintetis atau alami dan jaringan lunak atau mukosa gastrointestinal. *Mucoadhesive* adalah *bioadhesion*. *Mucoadhesive* dapat didefinisikan sebagai *state* di mana dua komponen, yang satu adalah biologis murni, dan dibuat dengan bercampur dengan komponen lainnya untuk memperoleh waktu yang lama dengan bantuan kekuatan antarmuka. Secara umum, *bioadhesion* adalah istilah yang luas yang meliputi interaksi perekat/adhesi dengan substansi biologis atau turunan biologis, dan *mucoadhesion* digunakan ketika ikatan dibentuk dengan permukaan mukosa. Sistem penghantaran *mucoadhesive* merupakan sistem penghantaran yang menggunakan polimer *bioadhesive* tertentu dan menjadi merekat

adanya hidrasi sehingga obat dapat ditargetkan ke daerah tertentu dalam waktu yang lama. Sistem penghantaran *mucoadhesive* meliputi sistem gastrointestinal, sistem sublingual, sistem vaginal, sistem nasal, sistem ocular, sistem rektal, sistem *buccal*.

Adhesi didefinisikan sebagai ikatan yang dihasilkan oleh kontak antara tekanan sensitif *adhesive* dan permukaan. Sistem biologi dibagi menjadi empat jenis *bioadhesion* yang dapat dibedakan

- a. Adhesi sel normal pada sel normal lain.
- b. Adhesi sel dengan zat asing.
- c. Adhesi sel normal terhadap sel patologis.
- d. Adhesi perekat terhadap zat biologis.

Terminologi *bioadhesion* secara tidak langsung sebagai alat pelengkap dari sistem pembawa obat menuju lokasi biologis spesifik. Permukaan biologis dapat menjadi jaringan epitel. Jika alat pelengkap *adhesive* adalah pelindung *mucosa*, maka disebut sebagai *mucoadhesion*. *Bioadhesion* dapat digambarkan saat obat menuju permukaan jaringan, dan *mucoadhesion* dapat digambarkan saat setelah menempel di *mucosa* pada jaringan epitel. Konsep *Bioadhesion* dapat dilihat pada gambar 2.5



Gambar 2.5 Konsep *Bioadhesive* atau *Mucoadhesive*(Pratima *et al.*,2012).

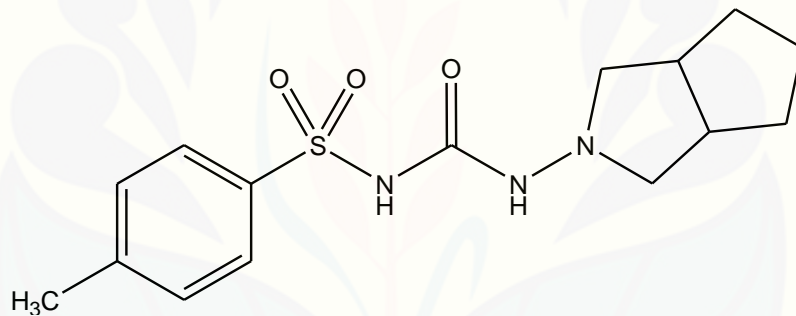
Ada 3 langkah yang terlibat dalam mekanisme *bioadhesive* atau *mucoadhesive*, yaitu: langkah pertama adalah terjadinya hubungan antara *bioadhesive* dengan membran atau permukaan mukosa. Hubungan ini disebabkan oleh pembasahan yang bagus dari polimer *biocoadhesive* atau pengembangan *biocoadhesive*. Langkah kedua, terjadi penetrasi dari rantai polimer *mucoadhesive* pada permukaan jaringan.

Langkah ketiga adalah terbentuknya ikatan inter penetrasi *mucoadhesive* dengan *mucus* (Pratima *et al.*,2012). Mekanisme *bioadhesive* atau *mucoadhesive* dapat terlihat pada gambar 2.6



Gambar 2.6 Mekanisme Pembentukan Ikatan *Mucoadhesive* (Irawan, 2008)

2.7 Tinjauan Tentang Gliclazide



Gambar 2.7. Struktur *Gliclazide*

Gliclazide adalah agen *antihyperglycemic* oral yang digunakan untuk pengobatan non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Gliclazide* termasuk obat golongan sulfonilurea insulin *secretagogues*, yang bertindak dengan merangsang sel-sel β pankreas untuk melepaskan insulin. Golongan sulfonilurea dapat meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan perangsang pelepasan insulin, meningkatkan perifer glukosa, menurunkan *hepatic gluconeogenesis* dan meningkatkan sensitivitas terhadap reseptor insulin (Sarkar *et al.*,2011). Kelarutannya tidak larut dalam air, larut dalam metilen klorida, sedikit larut dalam aseton dan sedikit larut dalam etanol (96%) (British Pharmacopoeia., 2009). *Gliklazide* termasuk

klasifikasi biofarmasi Kelas II (tingkat kelarutan rendah dan tingkat permeabilitas tinggi. Laju disolusi *gliclazide* tergantung pada waktu pengosongan lambung. (Vishal *et al.*,2013). *Gliclazide* telah terbukti dapat menurunkan glukosa plasma puasa, glukosa darah *postprandial* dan tingkat *glycosolated hemoglobin* (HbA1c) (reflektif dari 8-10 minggu terakhir kontrol glukosa). *Gliclazide* secara ekstensif dimetabolisme oleh hati; metabolitnya diekskresikan dalam urin (60-70%) dan feses (10-20%). Dosis untuk *sustained release* tablet *gliclazide* antara 30-120 mg/hari dengan waktu paruhnya 10 jam (Lacy *et al.*, 2009). Mekanisme *gliklazide* yaitu berikatan dengan reseptor sulfonilurea sel β (SUR1). Ketika *gliklazide* berikatan dengan SUR1 akan menghambat sensitif ATP *channel kalium*. Sehingga mengakibatkan tertutupnya *channel* dan terjadi penurunan kalium yang disebabkan depolarisasi sel β . Hal ini akan membuka *channel* kalsium yang tergantung tegangan pada sel β dengan aktivasi kalmodulin, sehingga mengakibatkan terjadi eksositosis insulin yang mengandung butiran *secretorty* (Sarkar *et al.*,2011).

2.8 Tinjauan Polimer

2.8.1 HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) K4M

HPMC dikenal juga dengan nama *Methocel* dan *Hypromellose*. HPMC berupa serbuk granul berwarna putih atau putih krem, tidak berbau dan tidak berasa. HPMC ini juga larut dalam air dingin, mampu membentuk larutan koloidal yang kental, sebagian tidak terlarut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, tapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan, dan campuran air-alkohol (Rowe *et al.*, 2009).

Kegunaan HPMC antara lain sebagai bahan penyalut, bahan pengemulsi, bahan penstabil, bahan pengikat pada tablet (2-5%), polimer untuk mengatur laju pelepasan pada sediaan *sustained release* (10-80%), bahan pengental, dan bahan peningkat viskositas. HPMC bersifat non ionik, zat ini tidak akan membentuk kompleks dengan garam besi ataupun bahan organik ionik untuk membentuk endapan yang tak larut (Rowe *et al.*, 2009).

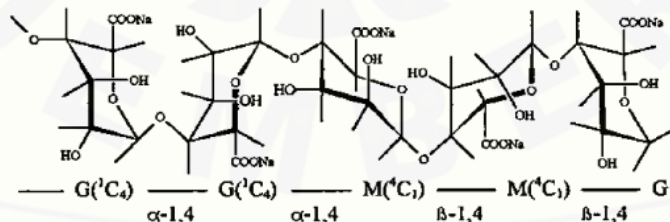
Penggunaan HPMC sebagai matrik tablet pada sediaan GRDDS sedang gencar untuk dikembangkan. Struktur molekul HPMC dapat dilihat pada gambar 2.8 (Rowe *et al.*, 2009).

Gambar 2.8 Struktur Kimia HPMC

2.8.2 Natrium Alginat

Merupakan polimer alam berupa polisakarida yang diekstraksi dari tanaman alga, bersifat anionik, dan larut dalam air. Berupa serbuk berwarna putih sampai kekuningan, tidak berasa dan tidak berbau. Pada formulasi tablet, Na alginat dapat digunakan untuk pengikat (1-3%) dan penghancur (2,5-10%) (Rowe *et al.*, 2009).

Kelarutan: sebagian tidak larut dalam etanol (95%), eter, kloroform, dan campuran etanol/air (konsentrasi etanol >30%). Praktis tidak larut dalam pelarut organik dan larutan asam dengan pH dibawah 3. Perlahan-lahan akan larut dalam air dan membentuk koloid (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Natrium Alginat

2.9 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 ini melibatkan pencampuran sederhana dari bahan aktif farmasi dengan bahan lainnya yang dilakukan pemadatan langsung dari campuran yang dihasilkan. Keuntungan cetak langsung adalah

1. Efektifitas Biaya: Keuntungan utama dari cetak langsung selalu ekonomi karena membutuhkan sedikit satuan operasi. Cetak langsung membutuhkan peralatan sedikit, daya rendah konsumsi, ruang kecil, sedikit waktu dan sedikit tenaga kerja dan mengarah pada pengurangan biaya produksi tablet.
2. Stabilitas: Kompresi langsung adalah lebih cocok untuk bahan aktif yang memiliki kelembapan dan bahan aktif *sensitive* terhadap panas, karena langkah pembasahan dan pengeringan dihilangkan agar meningkatkan stabilitas dari bahan aktif.
3. Disolusi Cepat: Tablet disiapkan dengan kompresi langsung kemudian tablet hancur menjadi partikel bahan aktif yang akan bercampur dengan cairan disolusi dan relatif lebih cepat disolusi
4. Kurang kadar air: tingginya tekanan pemadatan yang melibatkan produksi tablet dengan *slugging* atau pemadatan *roller* yang dapat dihindari dengan kompresi langsung sehingga kemungkinan dapat mengurangi kadar air saat pengempaan tablet.

5. Keuntungan lain: Sebagai bahan yang diproses untuk jangka waktu yang lebih pendek, kesempatan kontaminasi rendah. Karena unit operasi lebih sedikit, berkurangnya validasi dan dokumentasi dan akan menjadi lebih mudah. Karena tidak adanya air dalam granulasi, kemungkinan pertumbuhan mikroba sangat minimal dalam kasus tablet yang dilakukan dengan kompresi langsung. Keterbatasan cetak langsung adalah
 1. Segregasi: kompresi langsung lebih rentan terhadap segregasi karena perbedaan kepadatan bahan aktif dan eksipien. Keadaan kering bahan selama pencampuran dapat menyebabkan perubahan keadaan yang menyebabkan segregasi. Hal ini dapat menyebabkan masalah seperti variasi berat dan keseragaman bobot.
 2. Biaya: produk eksipien yang digunakan relative mahal dibandingkan dengan masing-masing bahan baku.
 3. Potensi dilusi rendah: Sebagian besar bahan di kompresi langsung dapat menampung hanya 30 - 40 % dari bahan aktif yang dikompresi.
 4. Sensitivitas lubrikan: lubrikan dengan efek samping *filler*, yang menunjukkan hampir tidak ada fraktur atau geser pada kompresi (misalnya pati 1500). Efek pelunakan serta hidrofobik efek stearat alkali dapat dikontrol dengan mengoptimalkan panjang pencampuran waktu untuk sesedikit 2 – 5 menit.
 5. Variasi dalam fungsi: Ada kurangnya kesadaran dalam memilih beberapa eksipien yang memiliki karakteristik yang berbeda, tergantung beberapa produsen dalam memilih. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk mengontrol kualitas dalam pembelian bahan baku untuk menjamin keseragaman blets (Kumar dan Pallavi,2013).

3.0 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

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

Y = merupakan hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

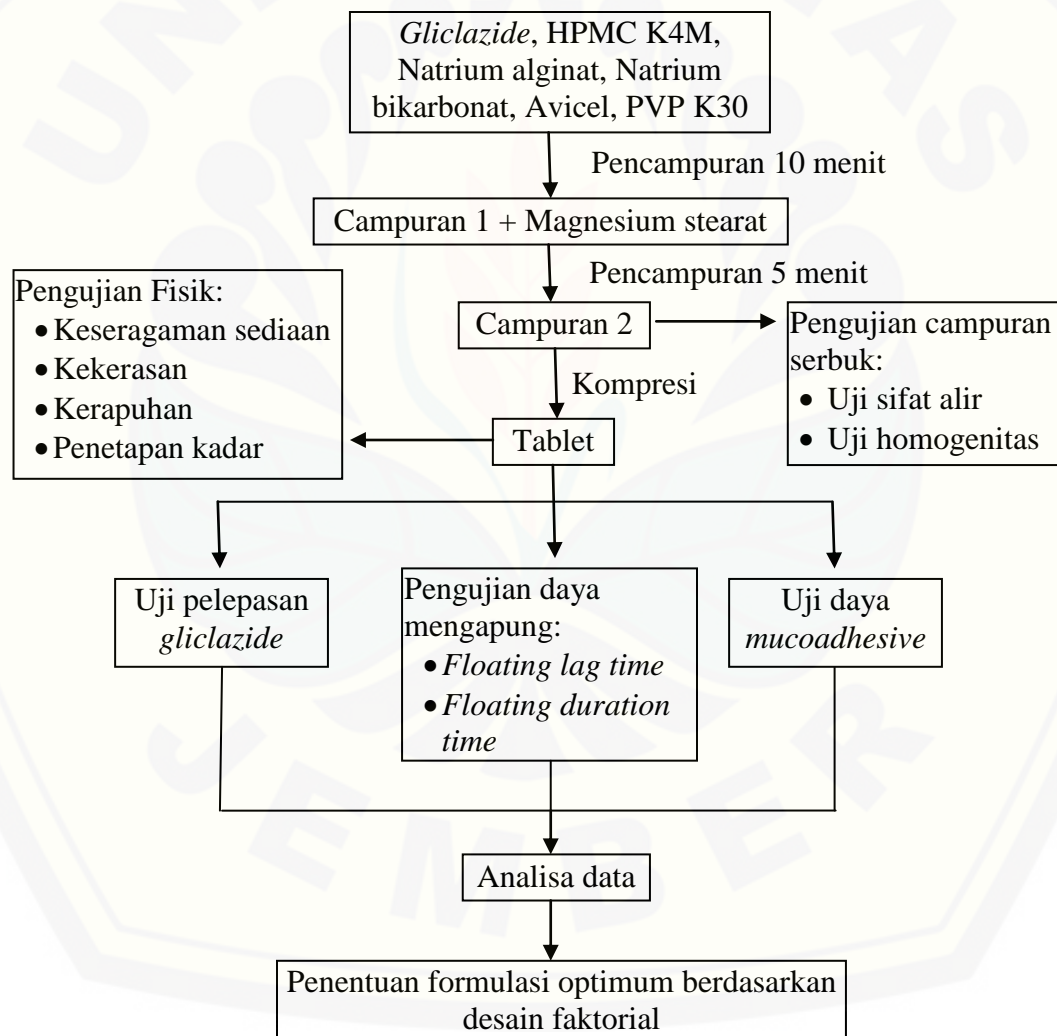
X_B = aras bagian B

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 dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial. Dalam penelitian ini, tahap penelitian yang dilakukan adalah: 1. Penetapan formula; 2. Pencampuran bahan; 3. Pengujian campuran; 4. Pencetakan tablet; 5. Pengujian kekuatan *floating*, sifat fisik, pelepasan *Gliclazide* dari matriks tablet; 6. Penentuan formula optimum; 7. Analisis data.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Gliclazide* (Dexa Medica), HPMC K4M (Color Con Asia Pacific Pre.Ltd), Natrium Alginat (Brataco Chemica), Natrium bikarbonat (Brataco Chemica), Avicel (Brataco Chemica), PVP K30, magnesium stearat (Brataco Chemica), HCL, Aqua destilata, Metanol dan Lambung kelinci jantan berumur 6 bulan.

3.3 Alat Penelitian

Alat-alat 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 (*GraphPad Prism 6* dan *Design Expert 9.0.4*)

3.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan Juli 2014 sampai bulan April 2015.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Penetapan Formula

Gliklazide diketahui memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 10 jam dan volume distribusi (Vd) 19L, Nilai bioavailabilitas (F) = 0,97. 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:

$$\begin{aligned} V_d &= 19L \\ C_{p \max} &= 1,84 \text{ mg/mL} \\ T_{1/2} &= 10 \text{ jam} \\ CL &= 1,3167 \text{ L/jam} \\ \tau &= 12 \text{ jam} \\ F &= 0,97 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_d &= 19L \\ K &= 0,693/10 \\ &= 0,0693 \\ Cl &= Kel \times V_d \text{ total} \\ &= 0,0693 \times 19 \\ &= 1316,7 \\ D_o &= \frac{Cl \cdot \tau \cdot C_{p \max}}{F} \\ &= \frac{1,3167 \cdot 12 \cdot 1,84}{0,97} \\ &= \frac{29,0727}{0,97} \\ &= 29,971 \text{ mg} \approx 30 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pemakaian bahan aktif ditingkatkan menjadi 30 mg supaya mempermudah dalam pembuatan dan perhitungan. Dosis 30 mg per tablet juga memasuki rentang terapi dan memasuki rentang dari penelitian-penelitian sebelumnya.

Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet *gliclazide* 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 HPMC K4M sedangkan variabel Xb adalah jumlah polimer Natrium Alginat. 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}).

Pada penelitian ini, HPMC K4M menggunakan aras rendah 72 mg dan aras tinggi 140 mg (Sivabalan *et al.*,2011) sedangkan aras rendah Natrium Alginat adalah 30mg dan aras tinggi Natrium Alginat adalah 70 mg (Shaikh *et al.*,2012). Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
HPMC K4M	72	140
Natrium Alginat	30	70

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 (HPMC K4M)	Faktor B (Natrium Alginat)	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	Fungsi	Formula (mg)			
		1	A	B	AB
<i>Gliclazide</i>	Bahan aktif	30	30	30	30
HPMC K4M	Polimer <i>Floating</i>	72	140	72	140
Natrium Alginat	Polimer <i>Mucoadhesive</i>	30	30	70	70
Na Bikarbonat	Gas <i>generating</i>	50	50	50	50
Avicel	Bahan Pengisi	192	372	456	84
PVP K30	Bahan Pengikat	18	18	18	18
Magnesium stearat	<i>Lubricant</i>	8	8	8	8
Berat total (mg)		400	400	400	400

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

25 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. Dihitung waktu yang dibutuhkan serbuk untuk melewati corong dan pada saat semua serbuk telah melewati corong, ukur tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r) serbuk. Hitung tangen dari sudut diam

dengan membagi h dengan r . Pengujian sifat alir dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Kecepatan alir yang baik jika nilainya sudut diam tidak lebih dari 30° (Lachman dan Lieberman,1989) dan waktu alirnya tidak boleh lebih dari 10 detik (Fudholi,1983)

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 (Aulton,2002)

Sudut diam	Sifat alir
$<25^{\circ}$	Sangat Baik
$25^{\circ}-30^{\circ}$	Baik
$30^{\circ}-40^{\circ}$	Cukup baik
$>40^{\circ}$	Buruk

Hubungan antara kecepatan alir dan sifat alir serbuk dapat dilihat pada tabel 3.5

Tabel 3.5 Hubungan Antara Kecepatan Alir dan Sifat Alir Serbuk (Aulton,2002)

Laju Alir	Sifat alir
>10	Sangat Baik
4-10	Baik
1,6-4	Cukup baik
$<1,6$	Buruk

b. Penentuan Uji Homogenitas

1. Pembuatan larutan dapar HCL pH 1,2

Media disolusi menggunakan larutan dapar HCL pH 1,2 yang dibuat dengan cara yaitu ditimbang 14,91 gram KCl kemudian ditambahkan aquadest hingga 1000 mL. 16,67 mL HCL ditambahkan aquadest hingga 2000 mL. Larutan campuran HCL dan aquadest diambil 1700 mL dan ditambahkan aquadest 300 mL. Selanjutnya larutan KCL dicampurkan dengan larutan campuran HCL.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg *gliclazide* dilarutkan dengan 100 mL metanol kemudian diultrasonik selama 5 menit selanjutnya ditambahkan 400 mL larutan dapar (100 ppm). Larutan baku induk dipipet 15 mL lalu dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dengan larutan dapar sampai tanda 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 maksimum. (Mulja dan Suharman,1995)

3. Pembuatan larutan baku kerja *Gliclazide*

Larutan baku induk (100 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan konsentrasi 5 ppm,10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 30 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum kemudian diperoleh persamaan kurva baku.

4. Penentuan Homogenitas *Gliclazide* dalam serbuk

Sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang hingga mengandung $\pm 30,0$ mg *gliclazide*, dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dengan 20,0 mL methanol, diultasonik selanjutnya ditambahkan larutan dapar sampai tanda batas. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring. Sebanyak 5,0 mL larutan dipipet dan ditambah dengan larutan dapar hingga volume 100,0 mL. Larutan ini mengandung *gliclazide* $\pm 15 \mu\text{g/mL}$ (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

3.5.4 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 keseragaman sediaan, sifat fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), uji *floating* dan *mucoadhesive* menggunakan lambung kelinci serta uji pelepasan *Gliclazide* dari tablet.

a. Pengujian Keseragaman Sediaan

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: 1 tablet digerus sampai menjadi serbuk, sehingga sejumlah serbuk diambil hingga mengandung $\pm 30,0$ mg *gliclazide*, dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dengan 20,0 mL methanol dan ditambahkan larutan dapar sampai tanda batas. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring Sebanyak 5,0 mL larutan dipipet dan ditambahkan dengan larutan dapar 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 kedalam persamaan kurva baku. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing 10 tablet yang ditetapkan dengan cara keragaman kandungan terletak antara 85% -115% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (Depkes RI, 1995)

b. Pengujian Kekerasan Tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dengan alat penguji *Pharmeq Stokes Mosanto Hardness Tester* adalah sebagai berikut: sebuah tablet dijepitkan secara ringan dengan posisi tegak dan pastikan tablet tidak bergerak. Geser mistar ukur hingga skala pada alat pada angka nol segaris dengan garis penunjuk, tahan mistar ukur agar tidak bergerak, putar kembali knop ulir searah jarum jam sampai tablet pecah. Skala di baca saat tablet pecah, yang dinyatakan dalam satuan kilogram. Replikasi sebanyak 10 kali dan dihitung harga rata-ratanya (Depkes RI, 1995). Persyaratan kekerasan tablet lepas lambat adalah 10-20 kg (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pembuatan tablet lepas lambat sistem kombinasi mengapung dan lekat mukosa ini tekanan kompresinya dikontrol dan diharapkan dapat meningkatkan *floating duration time*.

c. 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 $\leq 1\%$ (USP 30, 2007).

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. Uji Daya Apung Tablet *Gliclazide*

Tablet diletakkan ke dalam beker gelas 100 mL yang berisi larutan dapar HCl 12 N (pH 1,2 dan temperatur 37,5⁰ 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 (Fouladi dan Mortazavi,2012).

e. Uji daya *mucoadhesive*

Pengujian dilakukan dengan alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, U.K.). Lambung kelinci yang digunakan dalam pengujian ini adalah lambung kelinci jantan lokal dengan kisaran berat 1,5kg dan 7-8 bulan. Cara pengujian sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 12 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 37⁰C. 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 1 N selama 60 detik lalu *probe* ditarik dengan kecepatan 0,5 mm/detik dengan jarak 15 mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan sebanyak 3x pada masing-masing formula. (Arora *et al.*,2011)

f. Uji pelepasan *Gliclazide* dari tablet matrik

1. Pembuatan larutan dapar HCL pH 1,2

Media disolusi menggunakan larutan dapar HCL pH 1,2 yang dibuat dengan cara yaitu ditimbang 14,91 gram KCl kemudian ditambahkan aquadest hingga 1000 mL. 16,67 mL HCL ditambahkan aquadest hingga 2000 mL. Larutan campuran HCL dan aquadest diambil 1700 mL dan ditambahkan aquadest 300 mL. Selanjutnya larutan KCL dicampurkan dengan larutan campuran HCL.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg *gliclazide* dilarutkan dan ditambahkan dengan 500 mL larutan dapar HCL pH 1,2 (100 ppm). Larutan baku induk dipipet 15 mL lalu dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dengan larutan dapar HCL pH 1,2 sampai tanda 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 maksimum.

3. Pembuatan larutan baku kerja *Gliclazide*

Larutan baku induk (100 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan konsentrasi 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 30 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat kurva baku.

4. Pengujian Disolusi *gliclazide*

Pengujian disolusi *gliclazide* dilakukan dalam media larutan dapar HCl pH 1,2 menggunakan konstruksi dayung dengan kecepatan 50 rpm. Cara yang dilakukan sebagai berikut: memasukkan air ke dalam bak disolusi sampai tanda batas, kemudian menempatkan labu disolusi pada tempatnya, dan mengisi labu disolusi dengan larutan dapar HCl pH 1,2 sebanyak 900 mL. Selanjutnya mengatur temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan lama pengujian 12 jam. Alat uji disolusi dijalankan dengan kecepatan 50 rpm. Sampling dilakukan pada waktu menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 dan 720 dengan cara mengambil 5 mL *sampling* dan digantikan 5 mL dengan larutan dapar. Kadar *gliclazide* ditentukan dengan mengukur serapannya dengan spektrofotometer 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 bentuk (%) terhadap waktu. Dari kurva profil disolusi dihitung AUC untuk menentukan efisiensi disolusi pada menit ke-720

3.5.6 Analisis Data

a. 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 45%-67,29%.

DE dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

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

Keterangan: area persegi adalah area dari $y=100 \times t$ (Costa dan Lobo, 2001).

b. Analisis Kinetika Pelepasan *Gliclazide*

Hasil dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan Higuchi (Dash *et al.*,2010)

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

3.6 Penentuan Daerah Optimasi

3.6.1 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.

3.6.2. Analisa Kekuatan *Mucoadhesive*

Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan sebesar >50 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.*,2011).

3.6.3 Analisis Pelepasan Bahan Obat

Kemampuan pelepasan bahan obat dari tablet matrik dinyatakan sebagai DE720. Harga DE720 yang diinginkan adalah 49,72%-60,42% (Costa dan Lobo, 2001).

3.6.4. 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 DE₇₂₀).

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 DE₇₂₀ tablet *Gliclazide* 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 Natrium Alginat dan HPMC K4M yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat *Gliclazide* sistem mengapung. *Contour plot* tersebut juga menunjukkan besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Campuran Serbuk

Pembuatan campuran serbuk formula F(1), F(A), F(B), dan F(AB) dilakukan sesuai dengan berat komposisi masing masing bahan yang telah ditentukan pada rancangan formula sehingga diharapkan campuran bahan yang homogen. Setiap formula dibuat campuran serbuk sebanyak 40 gram atau setara dengan 100 tablet.

Proses pembuatan campuran serbuk dilakukan dengan cara mencampur semua bahan yaitu dimulai dari serbuk yang memiliki jumlah sedikit dimasukkan ke dalam mortir, kemudian ditambahkan dengan bahan yang memiliki jumlah yang lebih banyak sambil diaduk dengan konstan dan bertahap. Hal ini dilakukan agar campuran serbuk dapat bercampur secara homogen. Setelah semua bahan tercampur, tahap terakhir ditambahkan Mg stearat. Mg stearat bersifat hidrofobik, memiliki masa yang ringan dan partikel yang halus. Sifat tersebut membuat Mg stearat membentuk film dengan bahan tambahan lainnya jika proses pengadukan terlalu lama yang menyebabkan waktu pelepasan obat lama, kekerasan tablet akan berkurang dan waktu hancur akan lama (Uzunovic dan Vranic, 2007).

4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk

4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir

Karakteristik sifat alir suatu bahan dalam sediaan tablet sangat penting karena mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan keseragaman zat aktif dalam tablet. Campuran serbuk yang telah terbentuk dilakukan pengujian sifat alir dengan menentukan sudut diam dan waktu alirnya. Berdasarkan hasil pengujian sifat dari semua formula menunjukkan semua formula tidak dapat diukur kecepatan alir dan sudut diam karena campuran serbuk tiap formula tidak dapat melewati corong ketika penutup corong dibuka. Hasil pengujian sifat alir dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Hasil Pengujian Sifat Alir

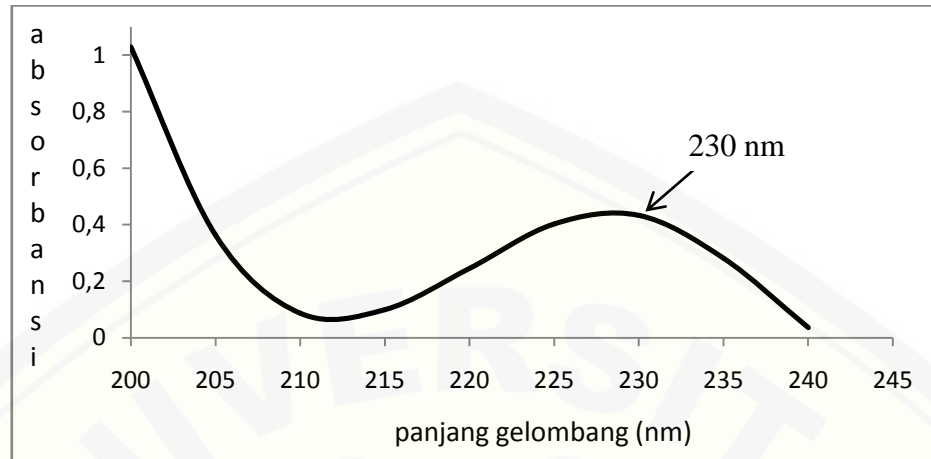
Formula	Sudut Diam ($^{\circ}$)*	Sifat Alir
1	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
A	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
B	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
AB	Tidak Terukur	Tidak Mengalir

Berdasarkan tabel 4.1 dapat diketahui bahwa semua formula memiliki sifat alir yang jelek dan memiliki sifat kohesif yang tinggi sehingga tidak dapat mengalir bebas melalui corong (Lachman *et al.*, 1994). Gaya elektrostatis partikel kecil juga mempengaruhi sifat alir campuran serbuk. Partikel berukuran kecil cenderung memiliki gaya elektrostatis besar yang dapat meningkatkan interaksi dan ikatan antar partikel. Hal ini menyebabkan kemampuan sifat alir campuran serbuk menurun (Sulaiman, 2007).

4.2.2 Hasil Pengujian Homogenitas *Gliclazide* dalam Campuran Serbuk

a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

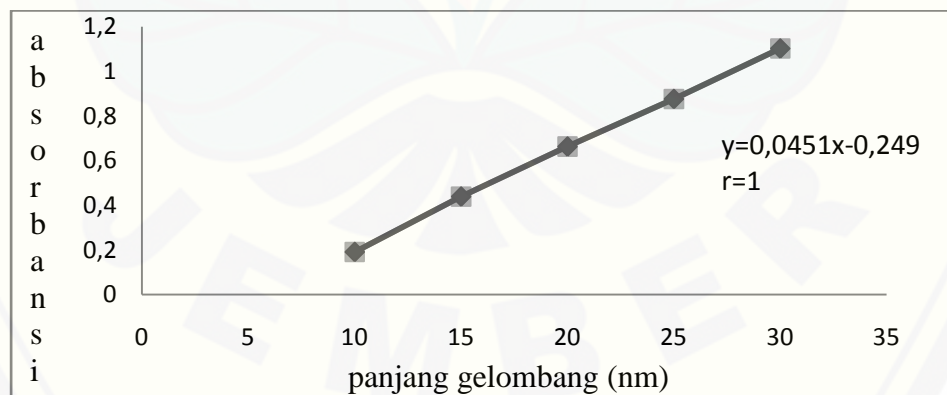
Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan larutan standar *gliclazide* 15 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm. Secara teoritis hasil serapan *gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl memperlihatkan serapan maksimum pada panjang gelombang 228 nm. Hasil spektra pengukuran *gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl memperlihatkan serapan maksimum yaitu pada panjang gelombang 230 nm seperti terlihat pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Spektra Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Larutan *Gliclazide* 15 ppm(data dan gambar selengkapnya pada lampiran C2 dan L1).

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku *Gliclazide* dalam media metanol dan dapar HCl

Pembuatan kurva baku *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan 5 seri konsentrasi larutan *gliclazide* dalam media metanol dan dapar HCl pH 1.2 yaitu (10, 15, 20, 25, dan 30ppm) yang merupakan hasil pengenceran dari satu larutan induk. Persamaan kurva baku *gliclazide* yang diperoleh pada panjang gelombang 230 nm adalah $y=0,0451x-0,249$ dengan $r=1$ seperti ditunjukkan pada Gambar 4.2 (hasil selengkapnya pada lampiran C.2)



Gambar 4.2 Kurva baku *Gliclazide* dalam Media Metanol dan Dapar HCl pH 1.2(data dan gambar selengkapnya pada lampiran C3 dan L.2).

c. Hasil Pengujian Homogenitas *Gliclazide* dalam campuran serbuk

Pengujian homogenitas bahan aktif dalam campuran serbuk bertujuan untuk mengetahui efektivitas pencampuran terhadap homogenitas bahan aktif dalam campuran serbuk. Pengujian homogenitas dilakukan sebanyak 5 kali replikasi dengan 5 titik yang berbeda secara acak dalam suatu campuran serbuk. Hasil pengujian homogenitas bahan aktif dapat dilihat pada Tabel 4.2 (hasil selengkapnya pada Lampiran C.3).

Tabel 4.2 Hasil Pengujian Homogenitas Kandungan *Gliclazide* dalam Campuran Serbuk

Formula	Rata-rata% recovery \pm SD	CV (%)
I	94,30 \pm 1,92	2,04
A	96,27 \pm 2,29	2,38
B	91,11 \pm 2,27	2,50
AB	95,34 \pm 2,12	2,22

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=5)

Hasil pengujian yang diperoleh menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan homogenitas yaitu memiliki harga koefisien variasi (CV) yang dipersyaratkan (<6%) sehingga dapat dikatakan bahwa bahan aktif pada campuran serbuk masing- masing formula telah tercampur secara homogen.

4.3 Hasil Pencetakan Tablet

Hasil pengujian sifat alir diperoleh sifat alir yang jelek, maka untuk memperbaiki sifat alir serbuk , dilakukan dengan metode granulasi basah tetapi hasil campuran serbuk tetap diperoleh sifat alir yang jelek. Oleh karena itu dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode cetak langsung secara manual. Pencetakan tablet masing-masing formula menggunakan mesin cetak tablet *single punch*. Tablet dikontrol dengan bobot 400 mg dan kekerasan 10-20 kg.

4.4 Hasil Evaluasi Tablet

4.4.1 Hasil Pengujian Keseragaman Sediaan

Pengujian keseragaman sediaan tablet *gliclazide* menggunakan data kurva baku pada penentuan homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk karena menggunakan pelarut yang sama yakni metanol dan dapar HCl pH 1,2. Persamaan kurva baku *gliclazide* dalam pelarut metanol dan dapar HCl pada panjang gelombang 230 adalah $y=0,0451x-0,249$ dengan nilai $r=1$. Hasil pengujian *gliclazide* dalam tablet dapat dilihat pada Tabel 4.3 (hasil selengkapnya pada Lampiran D.3).

Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Sediaan

Formula	Kadar bahan aktif (%)*	CV (%)
I	94,78±2,79	2,94
A	95,32±2,53	2,65
B	94,71±3,52	3,73
AB	93,67±2,19	2,34

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

Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi rentang % kadar bahan aktif *gliclazide* (85,0-115,0%) dan CV (<6%) sehingga dapat dikatakan sampel seragam (Depkes RI, 1995).

4.4.2 Hasil Pengujian Kekerasan Tablet

Pengujian kekerasan tablet bertujuan untuk memperoleh gambaran tentang ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik (goncangan) pada lambung dan juga pada saat pengemasan tablet. Kekerasan masing-masing formula menggunakan alat *hardness Tester*. Pengujian kekerasan pada masing-masing formula dilakukan sebanyak 10 replikasi atau setara dengan 10 tablet yang digunakan. Hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.4 (hasil selengkapnya pada Lampiran D.1).

Tabel 4.4 Hasil Pengujian Kekerasan Tablet

Formula	Kekerasan Tablet (kg) \pm SD*
I	10,30 \pm 0,421
A	10,45 \pm 0,497
B	10,40 \pm 0,459
AB	10,25 \pm 0,424

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=10)

Pada Tabel 4.4 menunjukkan bahwa semua formula memenuhi kriteria kekerasan (10-20 kg) dengan hasil $F(A) > F(B) > F(I) > F(AB)$. Kekerasan tablet ini dipengaruhi oleh sifat komponen penyusun tablet (Aulton, 2002).

4.4.3 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan bertujuan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya selama proses pengemasan dan pengiriman. Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan menggunakan alat *Friability Tester* sebanyak 20 tablet dengan 3 kali replikasi untuk masing-masing formula. Hasil pengujian kerapuhan dapat dilihat pada tabel 4.5 (hasil selengkapnya pada Lampiran D.2).

Tabel 4.5 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet

Formula	Kerapuhan Tablet (%) \pm SD
I	0,375 \pm 0,125
A	0,205 \pm 0,147
B	0,376 \pm 0,126
AB	0,292 \pm 0,191

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Pada Tabel 4.5 menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kerapuhan yaitu kerapuhan $< 1\%$ (Lachman *et al.*, 1994). dengan hasil $F(B) > F(I) > F(AB) > F(A)$. Semakin besar prosentase kerapuhan maka semakin besar massa tablet yang hilang.

4.4.4 Hasil Pengujian Kemampuan *Floating*

Pengujian kemampuan floating digunakan untuk mengetahui *floating lag time* dan *floating duration time* secara *in vitro*. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 4.6 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.1)

Tabel 4.6 Hasil Pengujian *Floating Lag Time* dan *Floating Duration Time*

Formula	<i>floating lag time</i> (detik)*	<i>floating duration time</i> (jam)
1	199,7±13,14	>12
A	208,6±25,49	>12
B	200,9±28,65	>12
AB	270,5±29,54	>12

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

Pada Tabel 4.6 memperlihatkan hasil untuk *floating lag time* tercepat pada F(1) dengan rincian hasil $F(1) > F(B) > F(A) > F(AB)$, sedangkan untuk *floating duration time* semua formula memberikan hasil yang sama yaitu mencapai lebih 12 jam. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa penggunaan konsentrasi polimer aras tinggi baik HPMC maupun Natrium alginat dapat memberikan perlambatan *floating lag time*.

Analisis desain faktorial kemampuan *floating lag time* sistem menggunakan *software design expert trial* 9.0.4 menghasilkan persamaan *coded factors* dan *actual factors*. Berikut hasil analisis kemampuan *floating lag time* berdasarkan persamaan yang diperoleh :

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y (\text{FLT}) = 219,90 + 19,65 * A + 15,80 * B + 15,15 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y(\text{FLT}) = 237,21912 - 0,53603 * \text{HPMC} - 1,57162 * \text{Natrium alginat} + 0,022279 * \text{HPMC} * \text{Natrium alginat}$$

Persamaan yang diperoleh menunjukkan bahwa efek faktor HPMC, Natrium alginat dan efek interaksinya memberikan nilai positif bahwa terjadi perlambatan

floating lag time. Nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada tabel 4.7 (dan selengkapnya di lampiran H.1).

Tabel 4.7 Nilai Efek Faktor HPMC K4M, Natrium Alginat, dan Interaksi Keduanya Terhadap Respon *Floating Lag Time*

Faktor	Respon <i>floating lag time</i>
HPMC K4M	+39,25
Natrium alginat	+31,55
Interaksi HPMC K4M & Natrium alginat	+30,35

Berdasarkan Tabel 4.7 dapat diketahui bahwa nilai positif pada semua efek faktor menunjukkan terjadinya peningkatan *floating lag time*. Efek faktor HPMC lebih besar dari pada efek faktor Natrium alginat maupun efek faktor interaksi. Hal ini menunjukkan bahwa HPMC merupakan faktor yang dominan dalam meningkatkan respon *floating lag time*. Semakin besar jumlah HPMC yang digunakan maka akan memperlambat *floating lag time*. Efek interaksi keduanya juga mampu memperlambat respon *floating lag time* tetapi lebih kecil dibandingkan efek faktor tunggal yaitu HPMC dan Natrium alginat sehingga dapat dikatakan efek interaksi antara HPMC dan Natrium alginat memiliki respon *floating lag time* lebih cepat dibandingkan efek faktor tunggal.

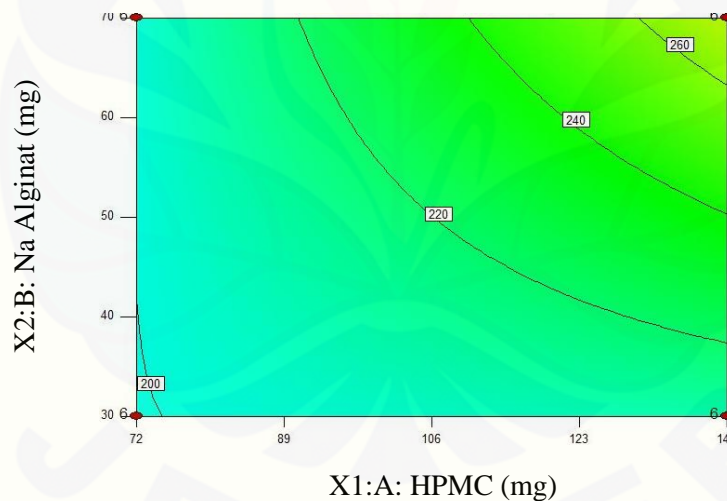
Mekanisme sistem tablet *floating* menggunakan sistem *floating effervescent* yang diawali dengan proses pembentukan gas CO₂ dari hasil reaksi natrium karbonat dengan media bersifat asam HCl. Gas CO₂ akan masuk dan tertahan di lapisan gel penghambat dengan cara menghidrasi polimer sehingga densitas tablet akan menurun hingga kurang dari 1,004g/cm dan menyebabkan tablet menjadi mengapung (Sarfaraz *et al.*,2012).

Viskositas dari gel penghambat pada polimer dapat mempengaruhi hasil in vitro mengapung. Viskositas HPMC lebih besar dibandingkan viskositas Natrium alginat yang mengakibatkan perlambatan *floating lag time*. Tablet yang mengandung

polimer Natrium alginat juga menunjukkan respon *floating lag time* yang meningkat (Balata G, 2014).

HPMC merupakan polimer non ionik hidrokoloid yang memiliki densitas lebih rendah dimana dapat membentuk pelindung lapisan gel penghambat sehingga memperlambat difusi molekul obat dalam inti polimer. HPMC memiliki viskositas yang tinggi (yaitu 3000-4000mPa.s) dibandingkan viskositas Natrium alginat (yaitu 250-300mPa.s) (Albhar et al., 2012). Natrium alginat merupakan polimer anionik dapat membentuk *cross-linked* dengan kalsium klorida. Ion kalsium klorida akan berikatan dengan residu karboksilat dari Natrium alginat dan membentuk senyawa kompleksasi yang dapat menimbulkan peningkatan respon *floating lag time* (Ravindra dan Sabitha, 2010).

Analisis dengan *design factorial* menghasilkan *contour plot* yang menunjukkan pengaruh kedua polimer terhadap respon. *Contour plot* respon *floating lag time* dapat dilihat pada gambar 4.3



Gambar 4.3: *Contour Plot Respon Floating Lag Time*

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 bahwa semakin meningkatnya aras HPMC dan

Natrium alginat memberikan respon besar dengan kemampuan *floating lag time* yang lama. Sebaliknya semakin menurunnya aras HPMC dan Natrium alginat memberikan respon kecil dengan kemampuan *floating lag time* yang cepat.

Analisis desain faktorial kemampuan *floating duration time* sistem menggunakan *software design expert trial* 9.0.4 menghasilkan persamaan *coded factors* dan *actual factors*. Berikut hasil analisis kemampuan *floating duration time* berdasarkan persamaan yang diperoleh :

Final Equation in Terms of Coded factors:

$$Y(\text{FDT}) = 12 - 0 * A - 0 * B + 0 * A * B$$

Final Equation in Terms of Actual factors:

$$Y(\text{FLT}) = 12 - 0 * \text{HPMC K4M} - 0 * \text{Natrium alginat} + 0 * \text{Natrium alginat} * \text{HPMC K4M}$$

Persamaan yang diperoleh menunjukkan bahwa efek faktor HPMC, Natrium alginat dan efek interaksinya memberikan efek *Floating duration time* selama 12 jam.

Nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada tabel 4.8 (dan selengkapnya di lampiran H.2).

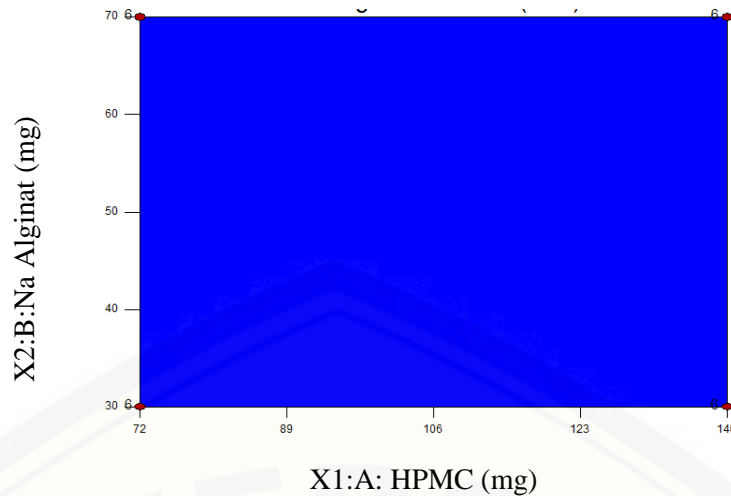
Tabel 4.8 Nilai Efek Faktor HPMC K4M, Natrium Alginat, dan Interaksi Keduanya Terhadap

Respon *Floating Duration Time*

Faktor	Respon <i>floating duration time</i>
HPMC K4M	0
Natrium alginat	0
Interaksi HPMC K4M & Natrium alginat	0

Dapat dilihat pada tabel 4.8 tersebut bahwa kedua faktor HPMC dan Natrium alginat memberikan nilai yang sama yaitu nilai 0. Efek kombinasi faktor A dan B juga memberikan nilai 0. Dapat disimpulkan bahwa semua faktor dapat memberikan efek *Floating duration time* selama 12 jam.

Analisis dengan *design factorial* menghasilkan *contour plot* yang menunjukkan pengaruh kedua polimer terhadap respon. *Contour plot* respon *duration lag time* dapat dilihat pada gambar 4.4



Gambar 4.4 *Contour Plot Floating Duration Time*

Gambar 4.4 menunjukkan *contour plot* dari *floating duration time*. Gambar tersebut tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena semua formula memberikan respon yang sama. Berdasarkan gambar 4.4 dapat disimpulkan bahwa penggunaan aras tinggi atau aras rendah Natrium alginat dan HPMC K4M yang terdapat dalam sediaan akan tetap menghasilkan respon *floating duration time* yang sama yaitu 12 jam.

4.4.5 Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* digunakan untuk menggambarkan secara *in vitro* kemampuan sistem untuk berikatan dengan mukosa lambung. Parameter yang diuji yaitu besarnya puncak yang terbentuk akibat perlekatan antara tablet dengan mukosa lambung, puncak tersebut dapat dilihat menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan menggunakan alat *TA.XT plus Stable Micro System* dengan replikasi 3 kali pada setiap formula. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 4.9 (hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F).

Tabel 4.9 Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Formula	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)*
1	56,76 ± 11,11
A	79,80 ± 14,12
B	66,57 ± 14,22
AB	115,97 ± 65,73

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

Pada Tabel 4.9 memperlihatkan hasil kekuatan *mucoadhesive* terbesar pada F(AB) dengan rincian $F(AB) > F(A) > F(B) > F(1)$. Natrium alginat yang digunakan

sebagai polimer *mucoadhesive* yang mampu melekat baik pada mukosa (Shaikh *et al.*,2012). Formula AB memiliki kekuatan *mucoadhesive* paling besar dibandingkan ketiga formula lainnya karena Formula AB memiliki total kombinasi HPMC dan Natrium alginat yang lebih tinggi. Keberadaan HPMC dan Natrium alginat dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* tablet. Formula A menghasilkan respon kekuatan *mucoadhesive* lebih besar dibandingkan dengan formula B karena formula A memiliki total kombinasi HPMC dan Natrium alginat yang lebih tinggi dibandingkan formula B. Formula 1 yang memiliki total kombinasi HPMC dan Natrium alginat yang lebih rendah dari formula lainnya sehingga memiliki kekuatan *mucoadhesive* paling kecil dibandingkan formula lainnya.

Analisis desain faktorial dilakukan analisis *software design expert trial* 9.0.4 dengan diperoleh suatu persamaan sebagai berikut :

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y(\text{mucoadhesive}) = 79,78 + 18,12 * A + 11,48 * B + 6,58 * A * B$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y(\text{mucoadhesive}) = + 45,90490 + 0,048775 * \text{HPMC} - 0,45206 * \text{Natrium alginat} + 9,68137\text{E}-003 * \text{HPMC} * \text{Natrium alginat}$$

Persamaan yang diperoleh menunjukkan bahwa efek faktor HPMC, Natrium alginat dan efek interaksinya memberikan nilai positif bahwa terjadi peningkatan kekuatan *mucoadhesive* . Nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada tabel 4.10 (dan selengkapnya di lampiran H.3).

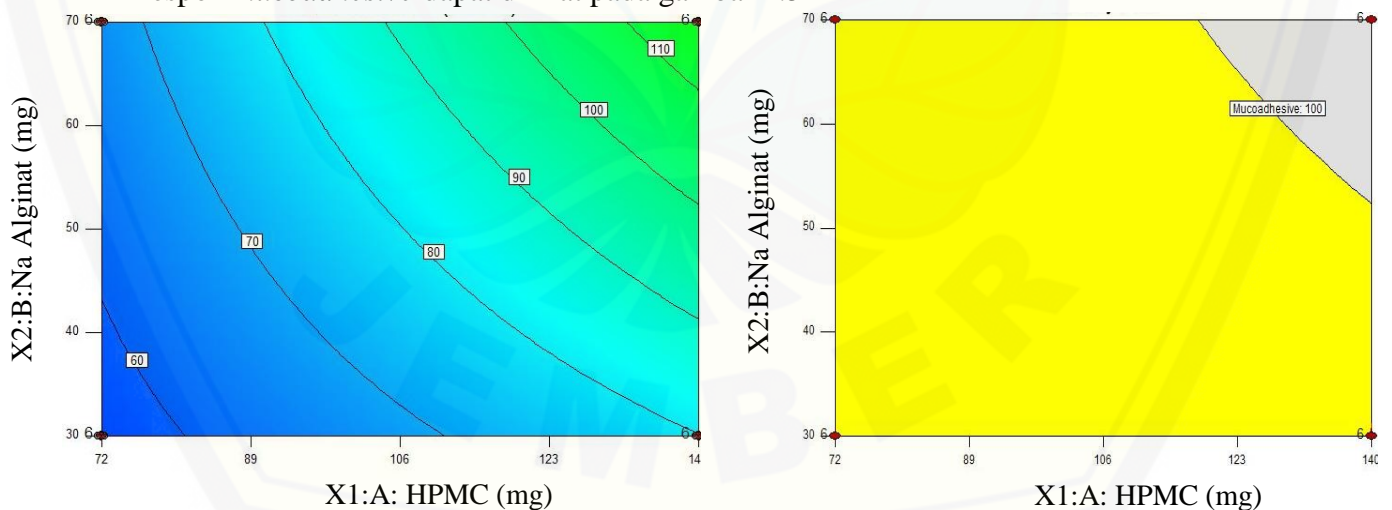
Tabel 4.10 Nilai Efek Faktor HPMC K4M, Natrium Alginat, dan Interaksi Keduanya Terhadap Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

Faktor	Respon Kekuatan <i>mucoadhesive</i>
HPMC K4M	+36,22
Natrium alginat	+22,99
Interaksi HPMC K4M & Natrium alginat	+13,18

Berdasarkan Tabel 4.10 dapat diketahui bahwa nilai positif pada semua efek faktor menunjukkan terjadinya peningkatan kekuatan *mucoadhesive*. Efek faktor HPMC lebih besar dari pada efek faktor Natrium alginat maupun efek faktor interaksi. Hal ini menunjukkan bahwa HPMC merupakan faktor yang dominan dalam meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. Semakin besar jumlah HPMC yang digunakan maka akan meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dibandingkan dengan faktor Natrium alginat maupun faktor interaksi. Efek interaksi keduanya juga mampu meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*.

HPMC merupakan polimer non ionik yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih besar dibandingkan polimer anionik seperti Na. Alginat. HPMC berpengaruh besar pada kekuatan *mucoadhesive* karena HPMC memiliki berat molekul besar dan gugus hidroksil dalam jumlah banyak yang membentuk ikatan hidrogen untuk berikatan dengan membran mukosa sehingga dapat meningkatkan kemampuan *mucoadhesive* tablet (Yadav *et al.*, 2010).

Analisis dengan *design factorial* menghasilkan *contour plot* yang menunjukkan pengaruh kedua polimer terhadap respon. *Contour plot* dan *overlay* respon *mucoadhesive* dapat dilihat pada gambar 4.5



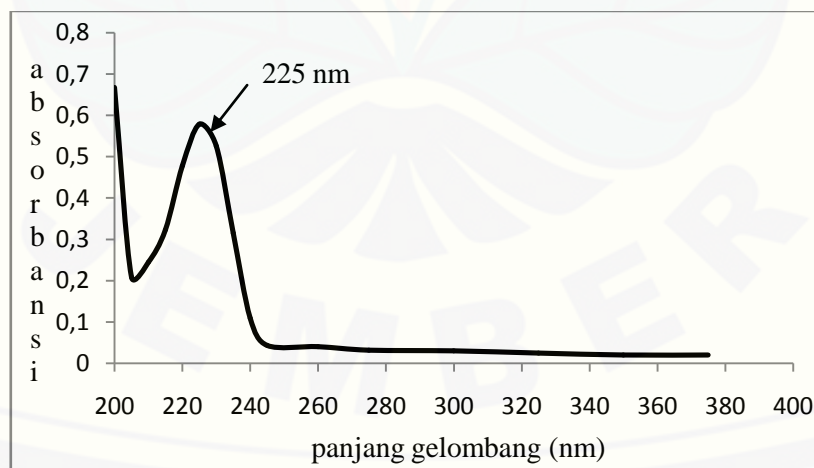
Gambar 4.5: (a) *Contour Plot Mucoadhesive* (b) *Overlay Respon Mucoadhesive*

Gambar 4.5 (a) memperlihatkan garis melengkung yang menunjukkan indeks respon kekuatan *mucoadhesive* yang dapat dihasilkan. Nilai respon dapat diperoleh dengan cara menarik garis dari kedua faktor secara tegak lurus sampai diperoleh perpotongan garis. Gambar diatas menunjukkan bahwa semakin meningkat aras dari kedua faktor akan menghasilkan peningkatan respon kekuatan *mucoadhesive* dan mengindikasikan kekuatan obat melekat pada mukosa. Sebaliknya semakin menurun aras dari kedua faktor akan menghasilkan penurunan respon kekuatan *mucoadhesive* dan mengindikasikan kelemahan obat melekat pada mukosa. Pada gambar 4.5 (b) menunjukkan bahwa daerah warna kuning tersebut adalah daerah optimum dari faktor HPMC dan faktor Natrium alginat yang memberikan respon sesuai yang diharapkan (>50gram).

4.5 Hasil Pengujian Disolusi Tablet *Gliclazide*

4.5.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

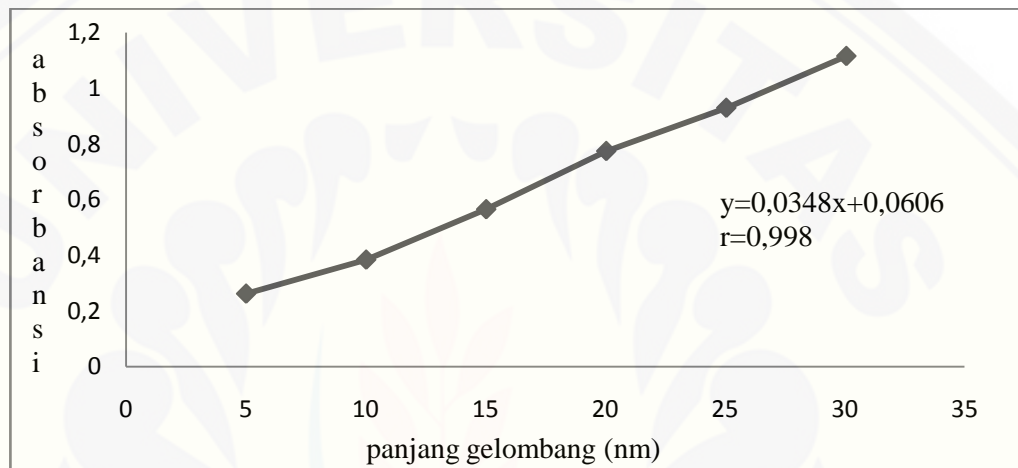
Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan larutan standar *gliclazide* 15 ppm dalam pelarut dapar HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran memperlihatkan serapan maksimum yaitu pada panjang gelombang 225 nm seperti ditunjukkan pada Gambar 4.6



Gambar 4.6 Spektra Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Larutan *Gliclazide* 15 ppm(gambar selengkapnya pada lampiran L.3)

4.5.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku *gliclazide*

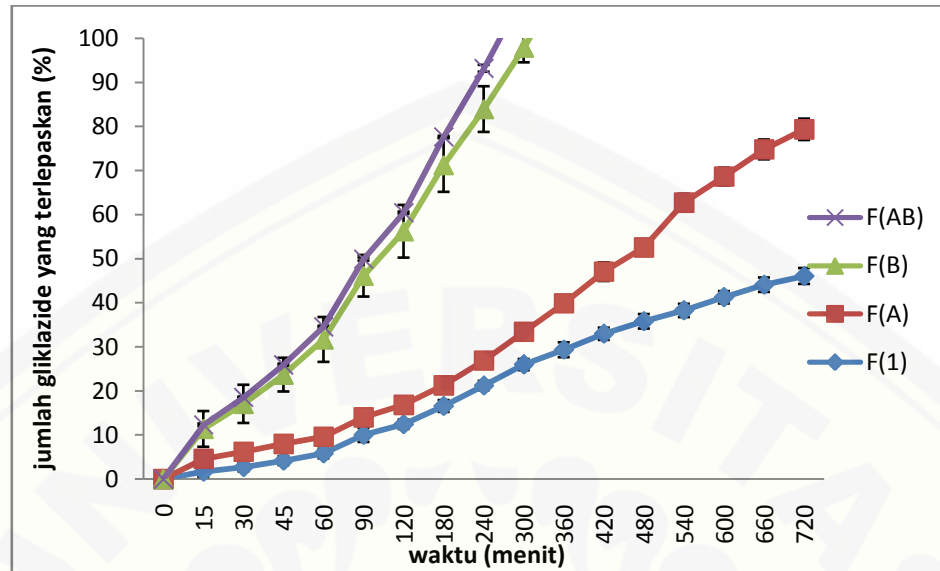
Pembuatan kurva baku *gliclazide* dilakukan dengan mengukur serapan dari 6 seri larutan (5,10,15,20,25 dan 30 ppm) hasil pengenceran satu macam larutan induk. Persamaan kurva baku *gliclazide* yang diperoleh pada panjang gelombang 225 nm adalah $y=0,0348x+0,0606$; $r=0,998$ seperti ditunjukkan pada Gambar 4.7 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.1)



Gambar 4.7 Kurva Baku *Gliclazide* dalam Larutan Dapar HCl pH 1.2(gambar selengkapnya pada lampiran L.3)

4.5.3 Hasil Uji Disolusi *Gliclazide* dari Tablet Matrik

Uji disolusi in vitro bertujuan untuk mendapatkan gambaran kadar bahan aktif obat dalam tubuh berdasarkan nilai serapan dari spektrofotometer. Parameter uji seperti suhu, gerakan, dan media disolusi dibuat menyerupai kondisi tubuh tempat absorpsi yaitu lambung. Hasil profil uji disolusi ke-4 formula dapat dilihat pada Gambar 4.8 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.3)



Gambar 4.8 Perbandingan Profil Disolusi Ke-4 Formula

4.5.4 Penentuan Parameter Disolusi DE_{720}

Penentuan parameter DE_{720} bertujuan untuk mendapatkan gambaran secara pasti persentase obat yang dilepaskan dalam plasma. Nilai DE_{720} diperoleh dari perhitungan AUC obat dibandingkan 100% disolusi obat selama 12 jam pengujian. Efisiensi disolusi menunjukkan jumlah obat yang terlepas pada jangka waktu tertentu dibandingkan dengan jika obat terlepas secara keseluruhan, dinyatakan dalam bentuk persentase. Hasil penentuan nilai DE_{720} dapat dilihat pada Tabel 4.11 (hasil selengkapnya pada Lampiran E.6)

Tabel 4.11 Hasil Penentuan DE_{720}

Formula	DE_{720}
1	50,1662
A	24,9857
B	122,3435
AB	26,6620

Tabel 4.11 menunjukkan bahwa hasil formula F(B) memiliki nilai respon DE_{720} terbesar ini disebabkan karena pada saat uji pelepasan obat F(B) pada menit awal melepaskan obat dalam jumlah besar dan tablet F(B) hancur pada menit pertengahan. Formula F(A) dan F(AB) memiliki DE_{720} yang kecil ini disebabkan

karena pada menit awal sampai akhir melepaskan obat dalam jumlah kecil dan perlahan. Berdasarkan analisis desain faktorial hanya formula 1 yang memenuhi rentang respon DE_{720} yang diharapkan yaitu (49,72-60,42 %).

Analisis desain faktorial dilakukan analisis *software design expert trial* 9.0.4 dengan diperoleh suatu persamaan sebagai berikut :

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y(DE) = +55,96 - 30,13 * A + 18,38 * B - 17,54 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y(DE) = - 32,77949 + 0,40362 * \text{HPMC} + 3,65352 * \text{Natrium alginat} - 0,025797 * \text{HPMC} * \text{Natrium alginat}$$

Persamaan yang diperoleh menunjukkan bahwa efek faktor HPMC dan efek interaksinya memberikan nilai negatif bahwa terjadi penurunan DE_{720} dan Natrium alginat memberikan nilai positif bahwa terjadi peningkatan DE_{720} . Nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada tabel 4.12 (dan selengkapnya di lampiran H.4).

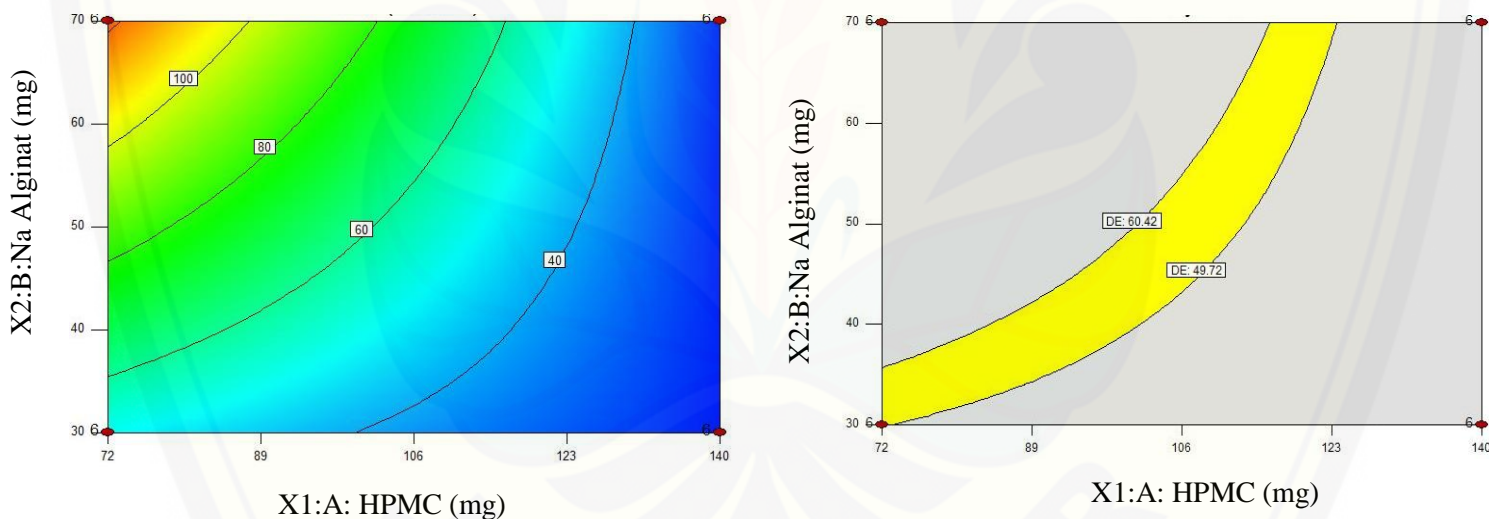
Tabel 4.12 Nilai Efek Faktor HPMC K4M, Natrium Alginat, dan Interaksi Keduanya Terhadap Respon DE_{720}

Faktor	Respon DE_{720}
HPMC K4M	-60,43
Natrium alginat	+36,92
Interaksi HPMC K4M & Natrium alginat	-35,25

Berdasarkan Tabel 4.12 dapat diketahui bahwa terdapat nilai positif pada efek faktor Natrium alginat menunjukkan terjadinya peningkatan nilai respon DE_{720} yang mengindikasikan bahwa terjadi percepatan proses pelepasan obat, sedangkan efek faktor HPMC dan efek faktor interaksi mendapatkan nilai negatif yang menunjukkan penurunan nilai respon DE_{720} yang mengindikasikan bahwa terjadi perlambatan proses pelepasan obat. Efek faktor HPMC memiliki nilai yang lebih kecil daripada efek faktor interaksi kedua polimer sehingga pelepasan obat dengan polimer HPMC

lebih lambat dibandingkan kombinasi kedua polimer. Hal ini disebabkan karena HPMC memiliki viskositas yang tinggi (yaitu 3000-4000mPa.s) dibandingkan viskositas Natrium alginat (yaitu 250-300mPa.s) (Albhar et al., 2012) ketika HPMC berada dalam media cairan lambung maka HPMC cepat hidrasi dalam media lambung dan membentuk gel tebal sehingga mengakibatkan pelepasan obat menjadi lambat (Sruthy dan Anoop, 2013) sedangkan Natrium alginat karena memiliki viskositas yang rendah maka proses pelepasan obat lebih cepat dibandingkan dengan HPMC. Efek kombinasi HPMC dan Natrium alginat juga menghasilkan proses pelepasan yang lambat sehingga dapat mengontrol pelepasan obat.

Analisis dengan *design factorial* menghasilkan *contour plot* yang menunjukkan pengaruh kedua polimer terhadap respon. *Contour plot* dan *overlay* respon DE_{720} dapat dilihat pada gambar 4.9



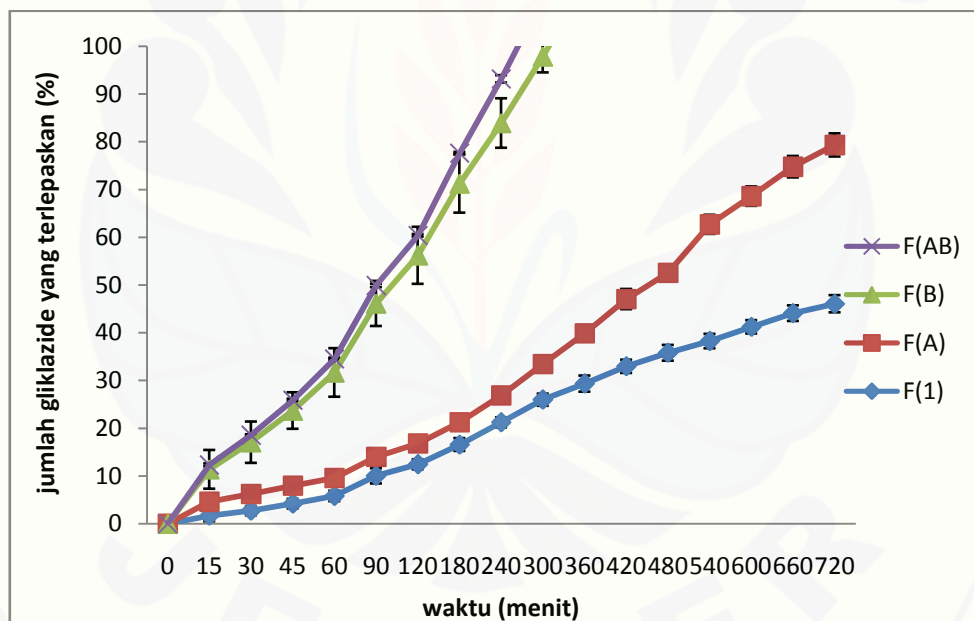
Gambar 4.9: (a) *Contour Plot* DE_{720} ; (b) *Overlay* DE_{720}

Pada Gambar 4.9 (a) memperlihatkan garis melengkung yang menunjukkan indeks respon DE_{720} yang dapat dihasilkan. Nilai respon dapat diperoleh dengan cara menarik garis dari kedua faktor secara tegak lurus sampai diperoleh perpotongan garis. Gambar diatas menunjukkan bahwa peningkatan aras dari HPMC dan

penurunan aras dari Natrium alginat akan menurunkan respon DE_{720} yang mengindikasikan pelepasan obat menjadi lambat. Pada Gambar 4.9 (b) menunjukkan bahwa daerah tersebut adalah daerah optimum dari faktor HPMC dan faktor Natrium alginat yang memberikan respon yang diharapkan (49,72-60,42 %).

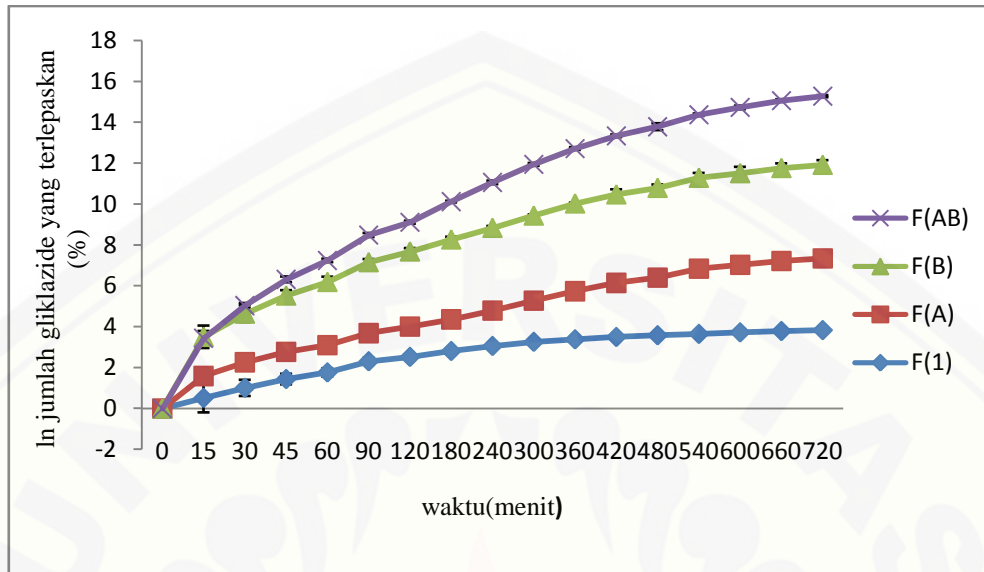
4.6 Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Tablet *Modified-Released Gliclazide*

Penentuan kinetika pelepasan dari F(1), F(A), F(B), dan F(AB) dilakukan dengan analisis menggunakan persamaan kinetika orde nol, kinetika orde satu, dan kinetik model Higuchi. Kinetika pelepasan orde nol diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi waktu seperti ditunjukkan pada Gambar 4.10



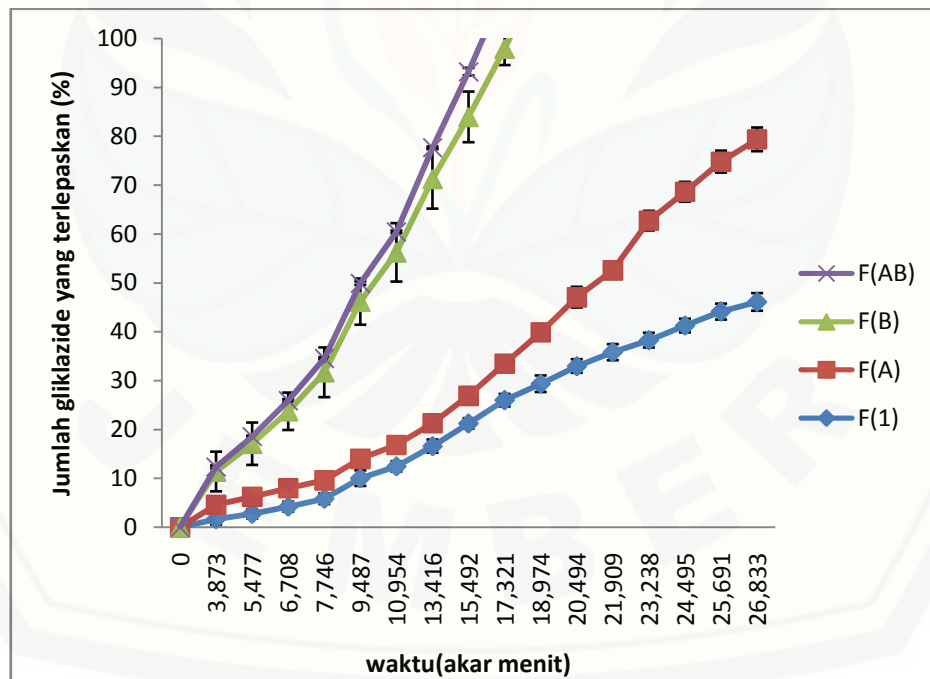
Gambar 4.10 Perbandingan Kinetika Pelepasan Orde Nol

Kinetika pelepasan orde satu diperoleh dari plot \ln persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi waktu seperti ditunjukkan pada Gambar 4.11



Gambar 4.11 Perbandingan Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika pelepasan model Higuchi diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi akar waktu seperti ditunjukkan pada Gambar 4.12



Gambar 4.12 Perbandingan Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Dari ketiga persamaan yang dihasilkan diperoleh nilai r dan r^2 dengan hasil seperti diperlihatkan pada Tabel 4.13

Tabel 4.13 Hasil Perhitungan r dan r^2

Formula	Nilai r dan r^2			
	r tabel ($n=14$)	kinetika order nol	kinetika order satu	Kinetika Higuchi
F(1)	$r = 0,497$	0,989;0,979	0,881;0,777	0,997; 0,995
F(A)	$r = 0,497$	0,959;0,921	0,991; 0,984	0,897;0,805
F(B)	$r = 0,497$	0,965;0,932	0,853;0,729	0,995; 0,992
F(AB)	$r = 0,497$	0,998; 0,997	0,790;0,625	0,977;0,956

Dari tabel 4.13 Berdasarkan tabel menunjukkan nilai r dari semua formula lebih besar dibandingkan dengan r tabel. Hal ini berarti adanya hubungan yang linier antara x dan y , sebaliknya jika r formula lebih kecil daripada r tabel maka hubungan x dan y tidak linier.

Nilai r^2 merupakan penentu kinetika pelepasan, nilai r^2 tertinggi F(AB) pada kinetika orde nol yang berarti mengikuti mekanisme pelepasan obat secara erosi matriks. Pada F(1) dan F(B) nilai r^2 tertinggi pada kinetika model higuchi yang berarti mengikuti mekanisme pelepasan obat secara difusi. Pada F(A) nilai r^2 tertinggi pada kinetika orde satu yang berarti mengikuti mekanisme kombinasi pelepasan obat difusi dan erosi.

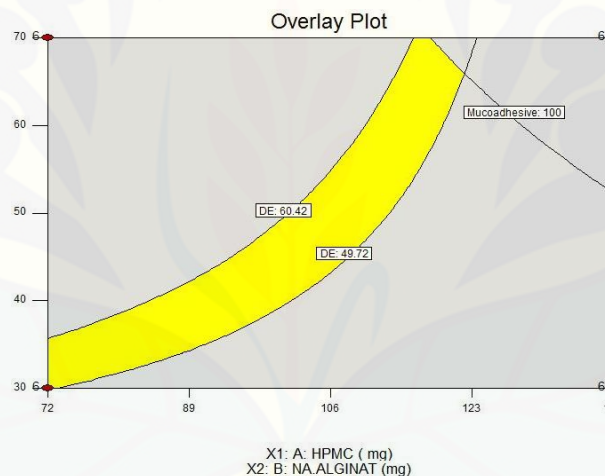
4.7 Hasil Penentuan Daerah Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan metode desain faktorial menggunakan *software design expert trial* 9.0.4 formula optimum yang dimaksud adalah daerah optimum yang memiliki rentang factor dan kriteria respon dari hasil analisa desain faktorial. Faktor-faktor yang dioptimasi adalah jumlah polimer Natrium alginat dan HPMC K4M. Kriteria respon yang diinginkan adalah *dissolution efficiency*, *floating lag time*, *floating duration time* dan *mucoadhesive*. Data yang dipergunakan untuk memperoleh formula optimum dapat dilihat pada tabel 4.14

Tabel 4.14 Data Faktor dan Respon Untuk Menentukan Formula Optimum

Formula	Faktor		Respon			
	HPMC K4M	Natrium alginat	<i>dissolution efficiency</i> (%)	<i>floating lag time</i> (detik)	<i>floating duration time</i> (jam)	<i>Mucoadhesive</i> (gram)
1	72	30	50,1662	199,7	>12	56,76
2	140	30	24,9857	208,6	>12	79,80
3	72	70	122,3435	200,9	>12	66,57
4	140	70	26,6620	270,5	>12	115,97

Overlay plot dapat menampilkan formula optimum. Kita juga dapat mengetahui berapa komposisi faktor serta prediksi nilai responnya dengan menggerakkan kursor pada area optimumnya.

Gambar 4.13 : *Overlay Plot* Daerah Optimum

Pada gambar 4.13 menunjukkan daerah optimum dari kedua faktor. Daerah optimum merupakan perpotongan dari empat daerah yang memenuhi kriteria respon yang diharapkan yang meliputi *floating lag time* (10-600 detik), *floating duration time* (>12 jam), kekuatan *mucodhesive* (50-100 gram), dan DE_{720} (49,72-60,42%). Daerah optimum ditunjukkan oleh warna kuning. Daerah optimum tersebut menunjukkan komposisi HPMC K4M dan Natrium alginat dapat memberikan respon yang diharapkan. HPMC K4M dengan rentang 72-119,58 mg, sedangkan Na alginat 30-68,558 mg.





BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan HPMC K4M, Natrium Alginat dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon *floating lag time*, *floating duration time*, dan kekuatan *mucoadhesive*.
2. Penggunaan Natrium Alginat mampu mempercepat pelepasan obat sedangkan penggunaan HPMC K4M dan kombinasi keduanya dapat memperlambat pelepasan obat dalam sediaan.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K4M dan Natrium Alginat yang memenuhi keempat respon berdasarkan *overlay plot* hasil optimasi menggunakan *Design Expert* yaitu jumlah HPMC K4M 72-119,264 mg sedangkan jumlah Natrium alginat 30-68,375 mg.

5.2 Saran

1. Perlu dikembangkan pembuatan tablet dengan metode granulasi kering karena campuran serbuk memiliki sifat alir yang buruk.
2. Perlu dilakukan pengujian *in vivo* dari formula optimum untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Afsar, C. S., Asir, Q., Sayyed, N., Quazimajaz, Shaikh, S., Tarique, K., Amol, C., dan Shoeb, Q. 2011. Formulation Optimazion of Hydrodynamically Balanced Oral Controlled Release Bioadhesive Tablet of Tramadol Hydrochloride. *Asian J Pharm Clinical Res.* Vol. 4 (3) : 61-70.
- Albhar, G. K., Wagh, S. V., dan Chavan, B. B. 2012. Effect of HPMC K4M, HPMC K15M, Sodium alginat and charbopol 934 in the formulation of carbonyl iron capsule. *Der Pharmacia Lettre.* Vol 4 (1): 367-394.
- Allamneni, Y., Reddy, B., Chary ,D., Rao, V. B., Kumar, S. H., dan Kalekar. Performance Evaluation of Mucoadhesive Potential of Sodium Alginate on Microspheres Containing an Anti-Diabetic Drug: Glipizide. *IJPSDR.* Vol. 4(2):115-122
- Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Keempat.* Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Arora, G., Malik, K., Singh, I., Arora, S. 2011. Formulation and Evaluation of Controlled Release Mucoadhesive Matrix Tablets: Assessment of Myrrh Oleo Gum Resin as a Natural Pharmaceutical Excipient. *IJPSDR.* Vol.3(2) : 84-88.
- Aquilante, L. C. 2010. Sulsonylurea Pharmacogenomics in Type 2 diabetes : the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *NIH Public Access.* Vol. 8(3): 359-372.
- Aulton, M. E. 2002. *Pharmaceutics The Science of Dossage Form Design 2nd ed.* London: Elsevier Science.
- Balata, G. 2014. Design and Evaluation og Gastroretentive Floating Tablet of Nizatidine : a trial to Improve its Efficacy. *Int J Pharm Sci.* Vol.6(5) : 423-429.
- Bhardwaj, L., Sharma, K. P., dan Malviya, R. 2011. A Short Review on Gastro Retentive Formulations for Stomach Specific Drug Delivery : Special Emphasis on floating In situ Gel Systems. *African J.Basic & Appl.Sci.* Vol. 3(6): 300-312.
- British Pharmacopoeia Commission. 2009. *British Pharmacopoeia2009.* Great Britain: Crown

- Bolton, S. dan Bon, C. 1997. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. 3rd ed. New York: Marcell Dekker.
- Costa, P. dan Lobo, J. M. S. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *EJPS*. Vol 13: 123–133.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., dan Chowdhury, P. 2010. Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. Vol. 67(3): 217-223.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fouladi, F., dan Mortazavi, S, A. 2012. Preparation and In Vitro Evaluation of Gastroretentive Bupropion Hydrochloride Tablet. *Trop J Pharm Res* Vol. 11(3): 351-359.
- Fudholi, A. 1983. Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk. *Majalah Medika* Vol. 7(9): 586-593.
- Hadisoewigyo, L., dan Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Penerbit Pustaka Pelajar.
- Irawan, E. D. 2008. Optimasi Chitosan dan Natrium Karboksi Metil Sellulose dan Magnesium Stearat Sebagai Sistem Mucoadhesive Tablet Kaptopril Menggunakan Desain Faktorial. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol. 20(4): 231-238.
- Kumar, G., dan Pallavi, C. D. 2013. Direct Compression-An Overview. *IJRPBS*. Vol. 4(1): 155-158.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Jilid II*. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L. 1989. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi III. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lacy, F. C., Amstrong, L., Goldman, P. M., Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook*. America: APHA

- Mihir, S., Vijay, T., M, R., Bhavesh, S., dan Bhavesh, V. 2011. Gastroretentive drug delivery system:stomach specific mucoadhesive tablet. *IRJP*. Vol. 2(12): 90-96.
- Mohan, P., Doshi, S., Khinchi, P. M., Sharma, N., dan Agrawal, D. 2013. An Review on Natural Polymer Approaches to Floating Drug Delivery System. *AJPRD*. Vol. 1(5): 145-159
- Mulya, M., dan Suharman. 1995. *Analisis Instrumental*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Nayak, A. K., Maji, R., dan Das, B. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian J Pharm Clinical Res*. Vol. 3: 2-10.
- Nayak, A. K., Hasnain, M. S., Beg, S., dan Alam, M. I. 2010. Mucoadhesive beads of gliclazide:Design,development and evaluation. *Science asia*.Vol. 36: 319-325.
- Ozougwu, J. C.,Obimba, K. C., Belonwu, C.D., dan Unakalamba, C.B.2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JPAP*. Vol.4 (4):46-57.
- Palla, S. S., Kotha, R., Paladugu, A., Reddy, E. R. K., Adavi, S. L., dan Reddy, K. R. 2013. Bilayer Floating Tablets for Gastroretentive Drug Delivery System. *IJPSN*.Vol. 6(3): 2097-2112.
- Parasakthi, N., Palanichamy, S., Ramasubramaniyan, P., M, R., V, Anusha., Dhas, G. R., dan Thirupathi, T. 2012. Formulation and Evaluation Studies of Floating Matrix Tablets of Metformin Hydrochloride. *RJPBCS*.Vol. 3: 1004-1012.
- PB PERKENI. 2006. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2*. Jakarta: PB PERKENI.
- Prajapati, S.K., Tripathi, P., Ubaidulla, U., dan Anand, V. 2008. Design and Development of Gliclazide Mucoadhesive Microcapsules:In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol. 9 (1): 224-230.
- Pratima, A. N., Tiwari, S., dan Kamble, S. 2012. Mucoadhesive :As Oral Controlled Gastroretentive Drug Delivery System. *IJRPS*. Vol. 2(3): 32-59.
- Rajeshbhai, T. H. K., Senthil, A., Gajendrasinh, C. A., Jyotindra, P. N., dan B, N. B. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Gliclazide. *IJRAP*. Vol. 2(4): 1368-1373.

- Ravindra, R.K., dan Sabitha, R. P.2010. Effect of different Co-polymer on Sodium Alginate microcapsule containing isoniazide. *IJPRIF*. Vol. 2(4):2198-2203.
- Rowe, C., Sheskey, P. J., dan Weller, E. M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipient* Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Sarfaraz, Md., Reddy, C. K. P., Udupi, R. H., dan Doddaya, H. 2012. Formulation and in vitro Evaluation of Bilayer Floating Tablet of Tramadol Hydrochloride. *IJDDR*. Vol. 4(3): 335-347.
- Sarkar, A., Tiwari, A., Bhasin, S. P., dan Mitra, M. 2011. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Gliklazide:A Review. *JAPS*. Vol. 01(09): 11-19.
- Shaikh, A., Pawar, D. dan Kumbhar, T. 2012. Effect of chitosan and Sodium Alginat on Mucoadhesive and Drug Release of itraconazole Tablets. *IJRPBS*. Vol. 3(1): 293-297.
- Singh, K, P., Kumar, S., Shukla, K., Sharan, G., Verma, P., dan Samiran, D .2011. Bilayer and Floating-Bioadhesive tablets: Innovative approach to Gastroretension. *JDDT*. Vol. 1(1): 32-35.
- Sivabalan, M., Vani, T. P., Reddy, P., Vasudevaiah., Jose, A., dan Nigila, G. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Glipizide Floating Tablets. *IJCP*.Vol. 1(3): 1-4.
- Sruthy, P. H. Dan Anoop, K. P. 2013. Formulation and Evaluation of Olmesartan Medoxomil Floating Tablets. *Int J Pharm Pharm Sci*. Vol 5(3):691-696.
- Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta : Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gajah mada.
- United States Pharmacopeia Convention. 2007. *The 2007 of USP 30 – NF 25. ebook*. [CD-ROM]. The Official Compendia of Standard.
- Uzunovic,A. dan Vranic, E. 2007. Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Basnial journal of basic medical science*. Vol.7 (3) :279-283.
- Vadaliya, S. K., T, Desai. H., K, Patel. J., dan R, Vadaliya. K. 2012. Gastro-Retentive Floating Drug Delivery System Containing Anti-Diabetic Drug-An Overview. *IJPCS*. Vol. 1(4): 1322-1335.

- Velmurugan, S., dan Srinivas, P. 2013. Formulation and In Vitro Evaluation of losartan potassium mucoadhesive buccal tablets. *Asian J Pharm Clinical Res.* Vol. 6(3): 125-130.
- Vishal, R., Girish, S., K, Seth. A. dan Sachinkumar, C. P. 2013. Formulation And Evaluation Of Gastro Retentive Drug Delivery System Of Gliclazide. *Pharmasm.* Vol. 4: 214-230.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi.* Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- WHO. 1999. *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication.* Geneva: Departement of Noncommunicable Disease Surveillance.
- 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. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* Vol. 2 (5): 418-432.

LAMPIRAN

A. Sertifikat Bahan Aktif

Certificate of Analysis

Item Number : C-30240-00
 Description : GLICLAZIDE MICRONIZED
 Batch No. : 400208571
 Manufacturing Date : 01-MAR-14
 Expired Date : 31-JAN-19

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 %	0.04	%	Accept
50	Melting range	162 deg C - 166 deg C	165	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)	99.8	%	Accept

20 August 2014



Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager

B. Hasil Penimbangan Bahan F(1), A, B, dan AB

Formula		Berat bahan untuk 1 tablet (mg)	Berat bahan untuk 100 tablet	Berat campuran serbuk yang diperoleh (g)
I	<i>Gliclazide</i>	30	3000	3982 (99,55%)
	HPMC K4M	72	7200	
	Natrium Alginat	30	3000	
	Na Bikarbonat	50	5000	
	Avicel	192	19200	
	PVP	18	1800	
	Mg Stearat	8	800	
	A	<i>Gliclazide</i>	30	
HPMC K4M		140	14000	
Natrium Alginat		30	3000	
Na Bikarbonat		50	5000	
Avicel		124	12400	
PVP		18	1800	
Mg Stearat		8	800	
B		<i>Gliclazide</i>	30	3000
	HPMC K4M	72	7200	
	Natrium Alginat	70	7000	
	Na Bikarbonat	50	5000	
	Avicel	152	15200	
	PVP	18	1800	
	Mg Stearat	8	800	
	AB	<i>Gliclazide</i>	30	3000
HPMC K4M		140	14000	
Natrium Alginat		70	7000	

Na Bikarbonat	50	5000
Avicel	84	8400
PVP	18	1800
Mg Stearat	8	800

C. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk

C. 1 Tabulasi hasil pengukuran sudut diam campuran serbuk

Replikasi	Sudut Diam				Sifat Alir
	F(1)	F A	F B	F AB	
1	-	-	-	-	Tidak mengalir
2	-	-	-	-	Tidak mengalir
3	-	-	-	-	Tidak mengalir

C.2 Hasil data scanning larutan *gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl dengan panjang gelombang 200-400nm

Panjang gelombang (nm)	Serapan
200	1,028
205	0,364
210	0,087
215	0,099
220	0,245
225	0,403
230	0,433
235	0,281
240	0,036

C.3 Hasil pengukuran serapan larutan *gliclazide* dalam metanol dan dapar HCl pH 1,2 dalam satu seri pengenceran

Konsentrasi <i>gliclazide</i> (ppm)	Serapan
10.00	0.191
15.00	0.439
20.00	0.663
25.00	0.876
30.00	1.101

C.4 Tabulasi hasil serapan dan kadar *gliclazide* dari campuran serbuk tiap formula

F	Rep	Berat sampel (mg)	serapan	Konsentrasi <i>gliclazide</i> dalam serbuk (ppm)	Kadar <i>gliclazide</i> teoritis (ppm)	Jumlah <i>gliclazide</i> dalam serbuk (mg)	% Recovery	CV
1	1	400,3	0,399	14,36	15,01	30,02	95,71	2,04
	2	400,4	0,370	13,73	15,02	30,03	91,41	
	3	400,5	0,401	14,41	15,02	30,04	95,96	
	4	400,5	0,383	14,01	15,02	30,04	93,31	
	5	400,9	0,396	14,30	15,03	30,07	95,13	
Rata-rata % recovery±SD						94,30±1,92		
A	1	400,2	0,396	14,30	15,01	30,02	95,30	2,38
	2	400,1	0,392	14,21	15,00	30,01	94,73	
	3	400	0,387	14,10	15,00	30,00	94,01	
	4	400,6	0,414	14,70	15,02	30,05	97,86	
	5	400,2	0,424	14,92	15,01	30,02	99,43	
Rata-rata % recovery±SD						96,27±2,29		

B	1	400,8	0,368	13,68	15,03	30,06	91,02	2,50
	2	400,6	0,373	13,79	15,02	30,05	91,81	
	3	400,2	0,353	13,35	15,01	30,02	88,94	
	4	400,3	0,355	13,39	15,01	30,02	89,22	
	5	400,8	0,392	14,21	15,03	30,06	94,56	
	Rata-rata % recovery±SD							
AB	1	400,5	0,419	14,81	15,02	30,04	98,62	2,22
	2	400,5	0,387	14,10	15,02	30,04	93,90	
	3	400,6	0,397	14,32	15,02	30,05	95,35	
	4	400,3	0,399	14,37	15,01	30,02	95,72	
	5	400,1	0,381	13,97	15,00	30,01	93,10	
	Rata-rata % recovery±SD							

C.5 Contoh perhitungan kadar *gliclazide* dalam campuran serbuk

Pada perhitungan kadar *gliclazide* pada campuran serbuk formula. Diketahui: penimbangan teoritis untuk sejumlah serbuk *gliclazide* 400mg mengandung *gliclazide* sebesar 30mg. Hasil penimbangan campuran serbuk Formula (1) dengan replikasi 1 adalah 400,3mg

- Perhitungan kadar *gliclazide* secara teoritis

Hasil penimbangan serbuk (teoritis) untuk Formula (1) dengan replikasi 1 adalah 400,3mg. Secara teoritis mengandung *gliclazide* sebanyak :

$$\frac{400,3 \text{ mg}}{400 \text{ mg}} \times 30 \text{ mg} = 30,0225 \text{ mg}$$

$$\frac{30,0225 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1000 \text{ ppm} = 300,225 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 300,225 \text{ ppm} = 15,011 \text{ ppm}$$

- Perhitungan kadar *gliclazide* dalam campuran serbuk (secara penelitian)

Serapan yang diperoleh adalah 0,399

Persamaan kurva baku *gliclazide* dalam dapar HCl ph 1,2 adalah

$$y = 0,0451x - 0,249$$

$$0,399 = 0,0451x - 0,249 \text{-----} x = 14,368$$

- % recovery *gliclazide* Formula (1) dengan replikasi 1 adalah

$$\frac{14,368}{15,011} \times 100\% = 95,71\%$$

D. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet

D.1 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet F(1),A,B,dan AB

No.	Kekerasan (Kg)			
	F (1)	F A	F B	F AB
1	10	10,5	10	10
2	10	11	11	10,5
3	10	10	10	10
4	10,5	10	11	10
5	11	11	10	11
6	10	11	10	10
7	10	10	10	10
8	10,5	11	11	10
9	11	10	10,5	11
10	10	10	10,5	10
Rata-rata±SD	10,3±0,421	10,45±0,497	10,4±0,459	10,25±0,424

D.2 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet

Replikasi	Kerapuhan Tablet (%)			
	Presentase F (1)	F A	F B	F AB
1	0,500	0,120	0,250	0,500
2	0,250	0,120	0,501	0,125
3	0,375	0,374	0,376	0,250
Rata-rata±SD	0,375±0,125	0,205±0,147	0,376±0,126	0,292±0,191

D.3 Tabulasi hasil serapan dan kadar *gliclazide* dari penetapan kadar tablet

F	Rep	Berat sampel (mg)	serapan	Kadar <i>gliclazide</i> (ppm)	Jumlah <i>gliclazide</i> teoritis (ppm)	Jumlah <i>gliclazide</i> dalam sampel (mg)	% Recovery	% CV
1	1	408	0,426	15,12	30,60	30,24	98,83	
	2	403	0,422	14,88	30,23	29,76	98,45	
	3	409	0,406	14,52	30,68	29,05	94,69	
	4	402	0,387	14,10	30,15	28,20	93,55	
	5	399,5	0,404	14,48	29,96	28,96	96,65	
	6	399,3	0,392	14,21	29,95	28,43	94,92	
	7	404	0,378	13,90	30,3	27,80	91,77	
	8	403	0,371	13,75	30,23	27,49	90,97	
	9	406	0,381	13,97	30,45	27,94	91,75	
	10	407	0,414	14,70	30,53	29,40	96,32	
Rata-rata± SD						94,78±2,79	2,94	
A	1	405	0,401	14,41	30,38	28,82	94,90	
	2	407	0,375	13,84	30,53	27,67	90,65	
	3	406	0,409	14,59	30,45	29,18	95,83	
	4	403	0,404	14,48	30,23	28,96	95,81	
	5	404	0,391	14,19	30,3	28,38	93,67	
	6	402	0,425	14,94	30,15	29,89	99,13	
	7	402	0,411	14,63	30,15	29,27	97,08	
	8	408	0,39	14,17	30,6	28,34	92,60	
	9	403	0,419	14,81	30,23	29,62	98,01	
	10	404	0,404	14,48	30,3	28,96	95,57	
Rata-rata± SD						95,32±2,53	2,65	

B	1	402	0,369	13,70	30,15	27,41	90,89
	2	401	0,394	14,26	30,08	28,51	94,81
	3	406	0,355	13,39	30,45	26,78	87,96
	4	403	0,404	14,48	30,23	28,96	95,81
	5	402	0,425	14,94	30,15	29,89	99,13
	6	402	0,418	14,79	30,15	29,58	98,11
	7	404	0,385	14,06	30,3	28,11	92,79
	8	406	0,427	14,99	30,45	29,98	98,45
	9	402	0,401	14,41	30,15	28,82	95,60
	10	405	0,392	14,21	30,38	28,43	93,58
Rata-rata± SD					94,71±3,52		
							3,73
AB	1	407	0,387	14,10	30,53	28,20	92,40
	2	408	0,39	14,17	30,60	28,34	92,60
	3	402	0,38	13,95	30,15	27,89	92,52
	4	400	0,362	13,55	30,00	27,10	90,32
	5	404	0,412	14,66	30,30	29,31	96,74
	6	405	0,409	14,59	30,38	29,18	96,06
	7	408	0,394	14,26	30,60	28,51	93,18
	8	403	0,4	14,39	30,23	28,78	95,22
	9	403	0,406	14,52	30,23	29,05	96,10
	10	406	0,380	13,95	30,45	27,89	91,60
Rata-rata± SD					93,67±2,19		
							2,34

Contoh perhitungan kadar *gliclazide* dalam tablet

Pada perhitungan kadar *gliclazide* pada campuran serbuk formula

Diketahui: penimbangan teoritis untuk sejumlah serbuk *gliclazide* 400mg mengandung *gliclazide* sebesar 30mg

Hasil penimbangan campuran serbuk Formula (1) dengan replikasi 1 adalah 408mg

- Perhitungan kadar *gliclazide* secara teoritis
 Hasil penimbangan serbuk (teoritis) untuk Formula (1) dengan replikasi 1 adalah 408 mg. Secara teoritis mengandung *gliclazide* sebanyak :

$$\frac{408 \text{ mg} \times 30 \text{ mg}}{400 \text{ mg}} = 30,6 \text{ mg}$$
- Perhitungan kadar *gliclazide* dalam campuran serbuk (secara penelitian)
 Serapan yang diperoleh adalah 0,426
 Persamaan kurva baku *gliclazide* dalam dapar HCl pH 1,2 adalah

$$y = 0,0451x - 0,249$$

$$0,4 = 0,0451x - 0,249$$

$$x = 15,122 \text{ ppm (mg/1000ml)}$$
 sehingga dalam tablet mengandung 14,96 ppm
- Faktor pengenceran
 Pengenceran dilakukan dengan melarutkan sampel dalam 100 ml campuran metanol dan dapar kemudian diambil 5 ml dan ditambahkan 100ml dalam dapar.
 Jumlah *gliclazide* dalam 100 ml adalah

$$\frac{100 \text{ ml}}{1000 \text{ ml}} \times 15,12 = 1,512 \text{ mg}$$
 Dalam 100 ml, maka

$$\frac{100 \text{ ml}}{5 \text{ ml}} \times 1,512 = 30,24 \text{ mg}$$
- % recovery *gliclazide* Formula (1) dengan replikasi 1 adalah

$$\frac{30,24 \times 100\%}{30,6} = 98,83\%$$

E. Hasil pengujian kemampuan mengapung

E.1 Tabulasi hasil pengujian *floating lag time*

Formula	Replikasi	floating lag time (detik)	Formula	Replikasi	Floating lag time (detik)
I	1	180	A	1	259,2
	2	213,6		2	208,8
	3	195,6		3	193,2
	4	192		4	198,6
	5	203,4		5	199,8
	6	213,6		6	192

	Rata-rata±SD	199,7±13,14		Rata-rata±SD	208,6±25,49
B	1	151,8	AB	1	240
	2	240		2	273,6
	3	213,6		3	271,8
	4	200,4		4	266,4
	5	201		5	247,2
	6	198,6		6	324
	Rata-rata±SD	200,9±28,65		Rata-rata±SD	270,5±29,54

E.2 Tabulasi hasil pengujian *floating duration time*

Formula	Replikasi	Rata-rata <i>floating duration time</i> (jam)
1	6	12
A	6	12
B	6	12
AB	6	12

F Tabulasi hasil pengujian *mucoadhesive*

Replikasi	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	68,5	71,2	79,1	73,7
2	69,5	72,1	51,1	82,5
3	46,4	37,1	49,3	191,7
Rat-rata ± SD	56,76 ± 11,11	79,8 ± 14,12	66,57 ± 14,22	115,97 ± 65,73

G. Hasil pengujian pelepasan *gliclazide*

G.1 Hasil data scanning larutan *gliclazide* dalam dapar HCl pH 1,2 dengan panjang gelombang 200-400nm

Panjang Gelombang (nm)	Serapan
200	0,668
205	0,289
210	0,245

215	0,323
220	0,478
225	0,579
230	0,526
235	0,315
240	0,109
245	0,043
260	0,040
275	0,032
300	0,030
325	0,025
350	0,020
375	0,020

G.2 Hasil pengukuran serapan larutan *gliclazide* dalam dapar HCl pH 1,2 dalam satu seri pengenceran

Konsentrasi <i>gliclazide</i> (ppm)	Serapan
5,010	0,262
10,02	0,384
15,03	0,565
20,04	0,774
25,05	0,929
30,06	1,115

Persamaan kurva baku $y=0,0348x+0,0606$

G.3 Hasil pengukuran serapan larutan *gliclazide* dalam dapar HCl ph 1,2

Waktu Sampling	Replikasi	Serapan			
		Formula I	Formula A	Formula B	Formula AB
15 menit	1	0,104	0,092	0,104	0,073
	2	0,081	0,094	0,116	0,067
	3	0,080	0,099	0,125	0,068
	4	0,075	0,092	0,096	0,075
	5	0,068	0,095	0,150	0,074
	6	0,067	0,088	0,224	0,068
30 menit	1	0,105	0,097	0,155	0,075
	2	0,101	0,099	0,139	0,078
	3	0,088	0,108	0,188	0,074

	4	0,079	0,094	0,128	0,079
	5	0,078	0,102	0,212	0,078
	6	0,094	0,097	0,260	0,077
45 menit	1	0,123	0,100	0,246	0,080
	2	0,116	0,102	0,183	0,087
	3	0,107	0,112	0,224	0,086
	4	0,095	0,097	0,188	0,089
	5	0,093	0,103	0,264	0,082
	6	0,108	0,102	0,296	0,084
60 menit	1	0,137	0,108	0,335	0,092
	2	0,131	0,099	0,215	0,090
	3	0,125	0,100	0,280	0,091
	4	0,108	0,100	0,276	0,097
	5	0,111	0,104	0,329	0,089
	6	0,136	0,103	0,384	0,092
Menit 90	1	0,188	0,109	0,413	0,097
	2	0,169	0,100	0,366	0,100
	3	0,155	0,101	0,352	0,103
	4	0,147	0,103	0,397	0,105
	5	0,195	0,106	0,455	0,099
	6	0,173	0,106	0,496	0,108
Menit 120	1	0,207	0,111	0,521	0,100
	2	0,199	0,112	0,406	0,106
	3	0,210	0,109	0,409	0,106
	4	0,176	0,106	0,522	0,109
	5	0,192	0,108	0,512	0,107
	6	0,200	0,107	0,578	0,108
Menit 180	1	0,257	0,116	0,647	0,134
	2	0,252	0,114	0,588	0,130
	3	0,227	0,111	0,491	0,132
	4	0,222	0,108	0,578	0,128
	5	0,240	0,112	0,643	0,129
	6	0,258	0,109	0,692	0,126
Menit 240	1	0,296	0,121	0,679	0,166
	2	0,307	0,125	0,643	0,164
	3	0,277	0,120	0,610	0,175
	4	0,279	0,126	0,692	0,153
	5	0,299	0,114	0,679	0,156
	6	0,301	0,128	0,787	0,152
Menit 300	1	0,342	0,156	0,746	0,197
	2	0,366	0,135	0,733	0,207
	3	0,329	0,149	0,787	0,199
	4	0,330	0,150	0,722	0,184
	5	0,344	0,126	0,748	0,185

	6	0,357	0,137	0,825	0,188
Menit 360	1	0,384	0,190	0,835	0,214
	2	0,406	0,166	0,887	0,226
	3	0,363	0,180	0,860	0,238
	4	0,356	0,195	0,815	0,218
	5	0,376	0,152	0,825	0,209
	6	0,398	0,173	0,892	0,212
Menit 420	1	0,413	0,226	0,079	0,250
	2	0,439	0,243	0,086	0,268
	3	0,418	0,213	0,083	0,262
	4	0,397	0,234	0,073	0,245
	5	0,411	0,178	0,077	0,244
	6	0,436	0,196	0,089	0,234
Menit 480	1	0,455	0,265	0,082	0,268
	2	0,479	0,250	0,091	0,292
	3	0,430	0,242	0,085	0,286
	4	0,433	0,259	0,092	0,275
	5	0,447	0,214	0,089	0,274
	6	0,466	0,233	0,094	0,262
Menit 540	1	0,467	0,362	0,089	0,295
	2	0,501	0,331	0,097	0,319
	3	0,471	0,325	0,094	0,305
	4	0,471	0,343	0,100	0,290
	5	0,447	0,293	0,108	0,283
	6	0,466	0,320	0,116	0,282
Menit 600	1	0,496	0,391	0,093	0,320
	2	0,522	0,358	0,106	0,369
	3	0,483	0,360	0,097	0,335
	4	0,494	0,377	0,112	0,336
	5	0,523	0,322	0,125	0,302
	6	0,509	0,353	0,133	0,310
Menit 660	1	0,521	0,436	0,103	0,348
	2	0,556	0,385	0,125	0,384
	3	0,512	0,397	0,127	0,362
	4	0,522	0,408	0,128	0,342
	5	0,556	0,358	0,134	0,328
	6	0,536	0,389	0,145	0,347
Menit 720	1	0,533	0,469	0,108	0,362
	2	0,575	0,414	0,129	0,398
	3	0,530	0,425	0,134	0,374
	4	0,544	0,426	0,133	0,357
	5	0,578	0,382	0,146	0,351
	6	0,559	0,419	0,153	0,364

G.4 Hasil persen pelepasan *gliclazide*

Waktu Sampling	Replikasi	Persentase pelepasan <i>gliclazide</i> (%)			
		Formula I	Formula A	Formula B	Formula AB
15	1	3,907174	2,809052	3,918085	1,128196
	2	1,836552	2,987973	5,001426	0,582295
	3	1,746525	3,435274	5,813932	0,673278
	4	1,296389	2,809052	3,195857	1,310163
	5	0,666200	3,077433	8,070894	1,219179
	6	0,576173	2,451211	14,7515	0,673278
30	1	4,01869	3,271804	8,543836	1,316368
	2	3,647194	3,451708	7,105339	1,586316
	3	2,476347	4,259311	11,53345	1,222882
	4	1,663628	3,003423	6,102345	1,681303
	5	1,570135	3,720581	13,71255	1,589819
	6	3,010072	3,269835	18,08266	1,495833
45	1	5,661162	3,558094	16,80605	1,778491
	2	5,017603	3,738983	11,11652	2,413875
	3	4,200428	4,640474	14,84673	2,32139
	4	3,113171	3,288237	11,55252	2,600346
	5	2,929156	3,830411	18,4822	1,962460
	6	4,286989	3,735047	21,43169	2,140924
60	1	6,952438	4,293162	24,93289	2,880002
	2	6,39544	3,490972	14,06620	2,700036
	3	5,84389	3,592241	19,98346	2,789018
	4	4,300556	3,574528	19,56028	3,342426
	5	4,565686	3,940734	24,45130	2,610054
	6	6,831216	3,844877	29,49308	2,880502
90	1	11,58165	4,405945	32,11085	3,350632
	2	9,851326	3,599327	27,77492	3,624584

	3	8,576588	3,701088	26,59245	3,896033
	4	7,835081			
	5	12,15291	3,862295	30,59093	4,088509
	6		4,141008	35,95965	3,534101
		10,19955	4,134120	39,76484	4,169985
120	1	13,35524	4,60868	42,03591	3,641798
	2	12,60581	4,692236	31,53769	4,190201
	3	13,57482	4,436648	31,88301	4,190201
	4	10,48865			
	5	11,94938	4,151538	42,04277	4,474661
	6		4,342267	41,30135	4,281185
		12,68594	4,245919	47,38387	4,37467
180	1	17,92908	5,08078	53,63959	6,754954
	2	17,44577	4,896447	48,13988	6,396524
	3	15,17925	4,639383	39,45883	6,578491
	4	14,68703			
	5	16,33574	4,352797	47,32746	6,227568
	6		4,723431	53,35197	6,306041
		17,97653	4,447669	57,93252	6,036093
240	1	21,53739	5,55534	56,81967	9,703157
	2	22,49203	5,906784	53,36706	9,524693
	3	19,763	5,469323	50,41568	10,52651
	4	19,89849			
	5	21,73617	5,986404	57,87611	8,535884
	6		4,927642	56,89117	8,796825
		21,94543	6,171229	66,82248	8,434392
300	1	25,79519	8,716168	63,17538	12,57639
	2	27,92563	6,833074	61,7813	13,48873
	3	24,55155	8,092898	66,66776	12,76736
	4	24,59801			
	5	25,90543	8,165629	60,89797	11,40261
	6		6,027439	63,42744	11,48309
		27,10598	7,009534	70,61374	11,75554

360	1	29,71566	11,80476	71,55049	14,19137
	2	31,67793	9,642949	76,01805	15,29067
	3	27,74537	10,90966	73,61877	16,38498
	4	27,07210			
	5	28,92662	8,385585	69,62227	14,55780
	6		10,26769	70,72020	13,72894
		30,94385		77,04195	14,00289
420	1	32,48657	15,08900	73,48666	17,54354
	2	34,81985	16,58325	78,16760	19,19475
	3	32,84659	13,92060	75,29223	18,65736
	4	30,90948			
	5	32,23373	15,79041	72,58388	17,09312
	6		10,75652	76,19502	16,98763
		34,53194	12,38059	78,90337	16,08029
480	1	36,44220	18,65933	79,80615	19,27602
	2	38,60830	17,29922	79,80615	21,48214
	3	34,10388	16,58993	79,80615	20,94174
	4	34,31702			
	5	35,64821	18,11223	79,80615	19,91490
	6		14,03486	81,61172	19,80891
		35,70812	15,75724	83,41729	18,7146
540	1	37,71781	27,43754	85,22286	21,83636
	2	40,79606	24,63869	85,22286	24,05449
	3	37,9779	24,10439	83,41729	22,78322
	4	37,92244			
	5	37,55005	25,72451	82,51451	21,38694
	6		21,1777	86,12565	20,73455
		37,60996	23,62511	86,12565	20,63506
600	1	40,52982	30,18019	88,834	24,22824
	2	42,90469	27,18716	82,51451	28,73297
	3	39,26143	27,36559	87,93122	25,63503
	4	40,19627			
	5	42,88232	28,90511	87,93122	25,68698
	6		23,88639	90,63957	22,57452
		41,68186	26,70493	89,73678	23,29339

660	1	42,99609	34,36847	96,05628	26,90559
	2	46,19407	29,74892	95,15349	30,25205
	3	42,08137	30,82294	93,34792	28,2289
	4	42,93163	31,83406	93,34792	26,37069
	5	46,08217	27,23558	96,05628	25,06090
	6	44,33461	30,06937	92,44514	26,78458
720	1	44,30438	37,50537	96,95906	28,32317
	2	48,14988	32,50288	98,76463	31,68765
	3	43,92537	33,49334	96,95906	29,47152
	4	45,14069	33,61528	99,66741	27,87626
	5	48,30806	29,52896	96,95906	27,28733
	6	46,64063	32,91476	95,15349	28,47462

G. 5 Contoh perhitungan persen pelepasan *gliclazide*

Pada perhitungan pengambilan sampling Formula 1 replikasi 1

Diketahui : Serapan pada t_{15} = 0,104

Serapan pada t_{30} = 0,105

Persamaan regresi $y=0,0348x+0,0606$

- Pengambilan larutan uji pada $t= 15$ menit

$$y=0,0348x+0,0606$$

$$0,104=0,0348 x +0,0606$$

$$X= 1,24713 \text{ ppm(mg/1000ml)}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 1,247 mg *gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2:

$$900 \text{ mL}/1000 \text{ mL} \times 1,24713 \text{ mg} = 1,12241 \text{ mg}$$

% pelepasan *gliclazide* pada t_{15} adalah

$$\frac{1,12241 \text{ mg}}{28,727 \text{ mg}} \times 100 \% = 3,907 \%$$

$$28,727 \text{ mg}$$

- Pengambilan larutan uji pada $t= 30$ menit

$$y=0,0348x+0,0606$$

$$0,105=0,0348 x +0,0606 \text{-----} X= 1,27586 \text{ ppm(mg/1000ml)}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 1,275 mg *gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2 (dengan faktor koreksi) :

$$\left(\frac{900\text{ml}}{1000\text{ml}} \times 1,27586 \text{ mg} \right) = 1,1483 + \left(\frac{5\text{ml}}{900\text{ml}} \times 1,24713\text{mg} \right) = 1,155 \text{ mg}$$

% pelepasan *gliclazide* pada t15 adalah

$$\frac{1,155\text{mg}}{28,727\text{mg}} \times 100 \% = 4,02 \%$$

G.6 Tabulasi hasil penentuan efisiensi disolusi menit ke-720 (DE₇₂₀)

Formula	Waktu uji (menit)	Rata-rata jumlah obat yang terlepas (%)	DE ₇₂₀ (%)
1	15	1,671502119	50,1662
	30	2,731010896	
	45	4,201418106	
	60	5,814870787	
	90	10,03285087	
	120	12,44330547	
	180	16,59223481	
	240	21,22875062	
	300	25,98029848	
	360	29,34692282	
	420	32,9713621	
	480	35,80462121	
	540	38,26237002	
	600	41,24273332	
660	44,10332314		
720	46,07816688		
2	15	2,928333	24,98569
	30	3,49611	
	45	3,798541	
	60	3,789419	
	90	3,973964	
	120	4,412881	
	180	4,690084	
	240	5,669454	
	300	7,474124	
	360	10,541	
	420	14,08673	
	480	16,74213	
540	24,45132		
600	27,37156		

	660	30,67989	
	720		
		33,2601	
3	15	6,791949	122,3435
	30	10,8467	
	45	15,70595	
	60	22,0812	
	90	32,13227	
	120	39,3641	
	180	49,97504	
	240	57,03203	
	300	64,42727	
	360	73,09529	
	420	75,77146	
	480	80,70894	
	540	84,77147	
	600	87,93122	
	660	94,40117	
	720	97,41045	
4	15	0,931065	26,662
	30	1,482087	
	45	2,202915	
	60	2,867006	
	90	3,777307	
	120	4,192119	
	180	6,383279	
	240	9,253577	
	300	12,24562	
	360	14,69278	
	420	17,59278	
	480	20,02305	
	540	21,9051	
	600	25,02519	
	660	27,26712	
	720	28,85343	

G.7 Contoh perhitungan DE_{720}

Waktu	Kons (ppm)
0	0
0	1,247126
15	1,275862
30	1,793103
45	2,195402
60	3,66092
90	4,206897
120	5,643678
180	6,764368
240	8,086207
300	9,293103
360	10,12644
420	11,33333
480	11,67816
540	12,51149
600	13,22989
660	13,57471
720	

- C pada $t_{15} = 1,24$

Dalam 900 mL

$$900 \times 1,24 = 1116$$

Maka Dalam 1000 mL

$$1116 / 1000 = 1,116$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_0^{15} = (1,116 \times 15) / 2 = 8,4$$

- C pada $t_{30} = 1,28$

Dalam 900 mL

$$900 \times 1,28 = 1152$$

Faktor koreksi

$$1143 + 1116 = 2268$$

Maka Dalam 1000 mL

$$2268 / 1000 = 2,268$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_{15}^{30} = \frac{(2,268 + 1,116) \times 15}{2} = 25,4$$

$$\text{Jumlah AUC total (AUC}_0^{720}) = 10462,3$$

$$DE_{720} = (10462,3 / 20863,44) \times 100 = 50,5832$$

H. Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya

H.1 Respon *floating lag time*

Percobaan	Faktor A HPMC	Faktor B Natrium alginat	Interaksi A & B	Respon <i>floating lag time</i> (detik)
(1)	-1	-1	+1	199,7
A	+1	-1	-1	208,6
B	-1	+1	-1	200,9
AB	+1	+1	+1	270,5

$$\text{Efek faktor A} = \frac{208,6 + 270,5}{2} - \frac{199,7 + 200,9}{2} = 39,25$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{200,9 + 270,5}{2} - \frac{199,7 + 208,6}{2} = 31,55$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

$$\text{Efek Interaksi} = \frac{199,7 + 270,5}{2} - \frac{208,6 + 200,9}{2} = 30,35$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

H.2 Respon *floating duration time*

Percobaan	Faktor A HPMC	Faktor B Natrium alginat	Interaksi A & B	Respon floating duration time (jam)
(1)	-1	-1	+1	12
A	+1	-1	-1	12
B	-1	+1	-1	12
AB	+1	+1	+1	12

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

$$\frac{2}{2}$$

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

$$\frac{2}{2}$$

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

$$\frac{2}{2}$$

H.3 Respon *mucoadhesive*

Percobaan	Faktor A HPMC	Faktor B Natrium alginat	Interaksi A & B	Respon mucoadhesive (gram)
(1)	-1	-1	+1	56,76
A	+1	-1	-1	79,8
B	-1	+1	-1	66,57
AB	+1	+1	+1	115,97

$$\text{Efek faktor A} = \frac{79,8+115,97}{2} - \frac{56,76+66,57}{2} = 36,22$$

$$\frac{2}{2}$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{66,57+115,97}{2} - \frac{56,76+79,8}{2} = 22,99$$

$$\frac{2}{2}$$

$$\text{Efek Interaksi} = \frac{56,76+115,97}{2} - \frac{79,8+66,57}{2} = 13,18$$

$$\frac{2}{2}$$

H.4 Respon DE₇₂₀

Percobaan	Faktor A HPMC	Faktor B Natrium alginat	Interaksi A & B	Respon DE (%)
(1)	-1	-1	+1	50,17
A	+1	-1	-1	24,99
B	-1	+1	-1	122,34
AB	+1	+1	+1	26,66

$$\text{Efek faktor A} = \frac{24,99+26,66}{2} - \frac{50,17+122,34}{2} = -60,43$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{122,34+26,66}{2} - \frac{50,17+24,99}{2} = 36,92$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

$$\text{Efek Interaksi} = \frac{50,17+26,66}{2} - \frac{24,99+122,34}{2} = -35,25$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

I. Hasil analisis design expert

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	20766.84	3	6922.28	11.00	0.0002 significant
A-HPMC	9266.94	1	9266.94	14.72	0.0010
B-NA.ALGINAT	5991.36	1	5991.36	9.52	0.0058
AB	5508.54	1	5508.54	8.75	0.0078
Pure Error	12590.04	20	629.50		
Cor Total	33356.88	23			

Std. Dev. 25.09 R-Squared 0.6226

Mean 219.90 Adj R-Squared 0.5660

C.V. % 11.41 Pred R-Squared 0.4565

PRESS 18129.66 Adeq Precision 6.922

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	219.90	1	5.12	209.22	230.58		
A-HPMC	19.65	1	5.12	8.97	30.33	1.00	
B-NA.ALGINAT	15.80	1	5.12	5.12	26.48	1.00	
AB	15.15	1	5.12	4.47	25.83	1.00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Floating lag time} = & \\ & +219.90 \\ & +19.65 * A \\ & +15.80 * B \\ & +15.15 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Floating lag time} = & \\ & +237.21912 \\ & -0.53603 * \text{HPMC} \\ & -1.57162 * \text{NA.ALGINAT} \\ & +0.022279 * \text{HPMC} * \text{NA.ALGINAT} \end{aligned}$$

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	0			
Residual	0.000	23	0.000		
<i>Lack of Fit</i>	0.000	3	0.000		
<i>Pure Error</i>	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		Standard 95% CI		95% CI	
	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	12.00	1	7.252E-016	12.00	12.00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\text{Floating duration time} = +12.00$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\text{Floating duration time} = +12.00000$$

Response 3 Mucoadhesive

These rows were ignored for this analysis.

8, 2, 16, 11, 24, 1, 12, 19, 6, 5, 3, 7

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	6041.05	3	2013.68	1.66	0.2512	not significant
A-HPMC	3938.56	1	3938.56	3.25	0.1090	
B-NA.ALGINAT	1582.40	1	1582.40	1.31	0.2861	
AB	520.08	1	520.08	0.43	0.5307	
Pure Error	9691.35	8	1211.42			
Cor Total	15732.40	11				

Std. Dev.	34.81	R-Squared	0.3840
Mean	79.78	Adj R-Squared	0.1530
C.V. %	43.62	Pred R-Squared	-0.3860
PRESS	21805.53	Adeq Precision	2.946

Factor	Coefficient		Standard 95% CI		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	79.78	1	10.05	56.61	102.95		
A-HPMC	18.12	1	10.05	-5.05	41.29	1.00	
B-NA.ALGINAT	11.48	1	10.05	-11.69	34.65	1.00	

AB 6.58 1 10.05 -16.59 29.75 1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Mucoadhesive} = & \\ & +79.78 \\ & +18.12 * A \\ & +11.48 * B \\ & +6.58 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Mucoadhesive} = & \\ & +45.90490 \\ & +0.048775 * \text{HPMC} \\ & -0.45206 * \text{NA.ALGINAT} \\ & +9.68137\text{E-}003 * \text{HPMC} * \text{NA.ALGINAT} \end{aligned}$$

Response 4 DE

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	37284.16	3	12428.05	1052.00	< 0.0001 significant
A-HPMC	21790.62	1	21790.62	1844.52	< 0.0001
B-NA.ALGINAT	8108.15	1	8108.15	686.33	< 0.0001
AB	7385.39	1	7385.39	625.15	< 0.0001
Pure Error	236.27	20	11.81		
Cor Total	37520.44	23			

Std. Dev.	3.44	R-Squared	0.9937
Mean	55.96	Adj R-Squared	0.9928
C.V. %	6.14	Pred R-Squared	0.9909
PRESS	340.24	Adeq Precision	69.146

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	55.96	1	0.70	54.49	57.42	
A-HPMC	-30.13	1	0.70	-31.60	-28.67	1.00
B-NA.ALGINAT	18.38	1	0.70	16.92	19.84	1.00

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

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

Luas persegi total = $12 \times 90 = 1080$

$\text{DE}_{720} = \text{Luas AUC seluruh bangun} : \text{Luas persegi total}$

$$= (652,5 : 1080) \times 100\% = 60,42\%$$

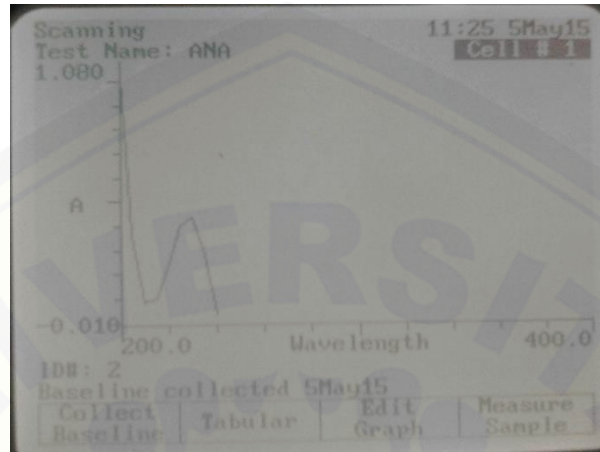
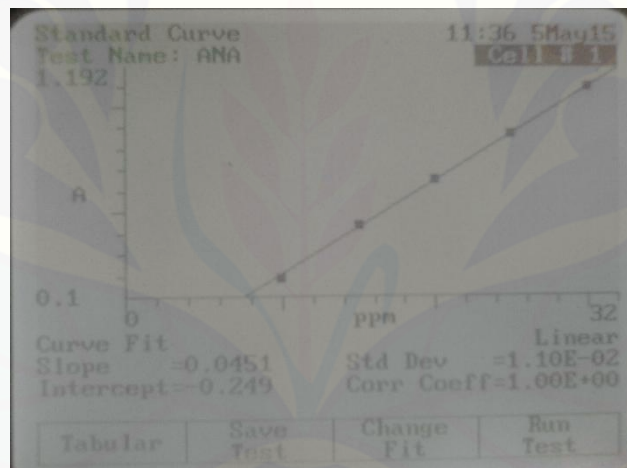
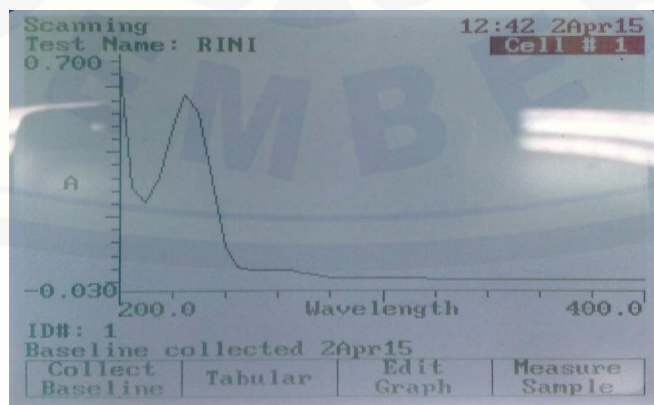
Solutions

Number	HPMC	NA.ALGINAT	<i>Floating lag time</i>	<i>Mucoadhesive</i>	DE	Desirability
1	72.000	30.000	199.600	56.767	50.165	1.000 Selected
2	84.750	35.500	203.029	63.118	53.513	1.000
3	118.750	63.500	241.769	95.995	52.622	1.000
4	117.794	68.375	246.061	98.716	56.800	1.000
5	81.982	35.290	202.270	61.960	54.608	1.000
6	110.514	48.526	221.196	81.277	50.772	1.000
7	88.229	41.669	206.346	66.964	60.230	1.000
8	99.419	39.555	209.377	70.945	50.415	1.000
9	108.866	55.957	226.643	84.896	58.449	1.000
10	108.959	52.093	223.401	82.621	55.097	1.000
11	114.862	54.691	229.653	87.601	51.340	1.000
12	78.441	36.583	201.611	60.975	58.511	1.000
13	113.915	62.754	236.799	92.301	58.059	1.000
14	104.044	43.601	213.993	75.188	51.485	1.000
15	102.390	41.280	211.626	73.158	50.329	1.000
16	103.236	47.485	216.470	76.934	55.915	1.000
17	117.475	63.607	240.760	95.222	54.263	1.000
18	89.152	39.446	205.787	66.468	56.601	1.000
19	111.231	50.416	223.300	82.830	51.645	1.000
20	86.241	34.526	203.068	63.331	51.358	1.000
21	98.684	40.625	209.793	71.166	52.054	1.000
22	75.128	35.583	200.584	59.365	58.585	1.000
23	103.563	49.135	217.855	78.009	57.266	1.000
24	113.869	60.248	234.340	90.641	56.320	1.000
25	74.345	34.618	200.302	58.798	57.312	1.000
26	116.552	58.823	235.043	91.373	52.311	1.000
27	96.814	45.186	211.773	72.553	58.531	1.000
28	103.584	42.854	213.243	74.560	51.084	1.000

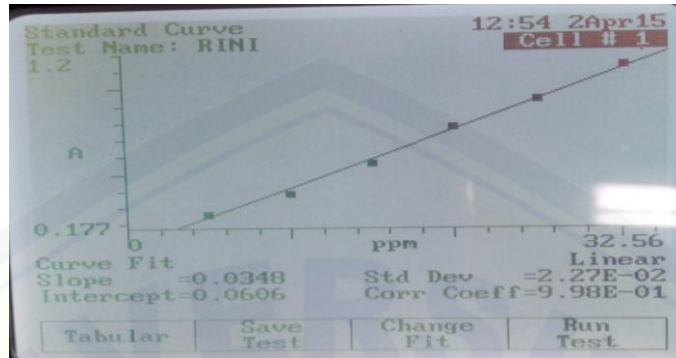
29	117.171	59.438	236.162	92.176	52.009	1.000
30	110.359	58.264	229.751	87.200	58.758	1.000
31	117.315	57.993	234.769	91.277	50.940	1.000
32	84.648	38.537	203.957	64.194	58.030	1.000
33	112.265	53.202	226.497	85.154	52.829	1.000
34	84.949	34.602	202.791	62.863	52.098	1.000
35	88.592	40.244	205.916	66.551	58.036	1.000
36	110.739	57.632	229.475	87.041	57.836	1.000
37	118.032	63.154	240.772	95.279	53.298	1.000
38	98.363	39.057	208.703	70.240	50.510	1.000
39	117.488	57.586	234.474	91.104	50.498	1.000
40	92.083	40.919	207.499	68.377	56.683	1.000
41	112.437	60.673	233.582	90.006	58.287	1.000
42	100.201	39.624	209.692	71.318	50.006	1.000
43	96.544	45.158	211.630	72.408	58.705	1.000
44	114.967	55.147	230.177	87.963	51.548	1.000
45	84.600	34.622	202.715	62.737	52.299	1.000
46	109.634	56.840	227.957	85.887	58.380	1.000
47	93.414	40.913	207.996	68.967	55.809	1.000
48	109.010	55.308	226.189	84.590	57.753	1.000
49	79.374	36.471	201.849	61.315	57.826	1.000
50	112.508	52.945	226.415	85.128	52.400	1.000
51	106.902	47.874	218.699	79.025	53.252	1.000
52	117.183	65.648	242.624	96.421	55.911	1.000
53	120.150	62.333	241.709	96.094	50.247	1.000
54	109.986	47.862	220.325	80.597	50.678	1.000
55	119.264	61.717	240.285	95.083	50.960	1.000
56	121.063	65.895	246.497	99.254	51.037	1.000
57	98.080	40.788	209.671	70.980	52.626	1.000
58	118.161	59.692	237.211	92.969	51.045	1.000
59	105.045	45.274	215.715	76.605	52.342	1.000
60	108.841	54.619	225.483	84.076	57.344	1.000
61	101.537	46.067	214.604	75.317	55.843	1.000
62	108.541	56.155	226.579	84.823	58.956	1.000
63	118.043	62.772	240.377	95.023	53.053	1.000
64	82.640	33.652	201.993	61.647	51.783	1.000
65	108.128	56.404	226.492	84.726	59.604	1.000
66	95.447	44.149	210.555	71.399	58.338	1.000

67	95.752	37.852	207.154	68.553	50.661	1.000
68	86.063	40.420	205.065	65.509	59.893	1.000
69	100.751	47.577	215.235	75.718	58.052	1.000
70	112.645	53.607	227.124	85.627	52.763	1.000
71	109.525	58.535	229.350	86.854	59.900	1.000
72	117.239	66.869	243.946	97.293	56.607	1.000
73	97.359	44.206	211.444	72.337	56.996	1.000
74	100.613	41.139	210.850	72.287	51.354	1.000
75	115.229	56.960	232.163	89.319	52.515	1.000
76	118.586	64.422	242.612	96.528	53.372	1.000
77	109.802	52.373	224.172	83.259	54.534	1.000
78	73.384	30.291	199.802	57.311	50.164	1.000
79	94.927	38.516	207.261	68.521	51.934	1.000
80	104.474	49.647	218.751	78.773	56.969	1.000
81	114.572	64.286	238.869	93.739	58.328	1.000
82	97.126	44.504	211.516	72.372	57.510	1.000
83	79.643	33.994	201.421	60.633	53.720	1.000
84	114.901	64.586	239.459	94.158	58.122	1.000
85	99.625	40.911	210.327	71.729	51.758	1.000
86	94.906	44.899	210.720	71.491	59.640	1.000
87	84.501	39.564	204.229	64.508	59.629	1.000
88	99.005	44.856	212.595	73.451	56.499	1.000
89	99.059	46.886	213.910	74.506	58.687	1.000
90	108.785	47.950	219.762	80.035	51.750	1.000
91	112.184	51.693	225.045	84.152	51.761	1.000
92	89.204	36.489	204.575	65.273	52.569	1.000
93	112.023	61.387	233.904	90.194	59.313	1.000
94	105.399	52.300	221.339	80.770	58.638	1.000
95	111.437	53.766	226.474	85.041	54.070	1.000
96	106.162	53.226	222.554	81.727	58.762	1.000
97	100.098	43.838	212.431	73.452	54.585	1.000
98	104.662	52.531	221.051	80.491	59.555	1.000
99	105.107	50.602	219.848	79.648	57.314	1.000
100	113.172	58.043	231.684	88.782	55.503	1.000

L. Gambar Kurva Baku dan Panjang gelombang

L.1 Spektra hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan *gliclazide* 15 ppmL.2 Kurva baku *Gliclazide* dalam dalam media metanol dan dapar HCl pH 1.2L.3 Spektra hasil disolusi penentuan panjang gelombang maksimum larutan *gliclazide* 15 ppm

L.4 Kurva baku *Gliclazide* dalam dalam larutan dapar HCl pH 1.2

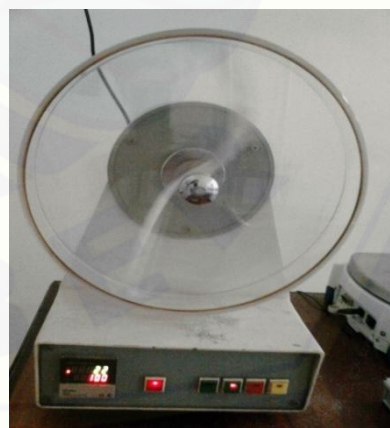


M. Dokumentasi Penelitian



Hasil Cetak Tablet

Pengujian *mucoadhesive* Tablet



Uji kekerasan tablet

Uji kerapuhan tablet

