



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN *CARBOPOL*  
PADA TABLET *GLICLAZIDE* SISTEM *FLOATING* – *MUCOADHESIVE*  
MENGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Oleh :

**DEWI GAYATRI WIDYANOVI ANGGARRINI**

**NIM 102210101057**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN CARBOPOL  
PADA TABLET GLICLAZIDE SISTEM FLOATING – MUCOADHESIVE  
MENGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**DEWI GAYATRI WIDYANOVI ANGGARRINI**

**NIM 102210101057**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang selalu memberikan petunjuk, kekuatan, dan kemudahan selama ini.
2. Kedua orang tuaku: Mama Humayyah dan Ayah Supriyadi, S.Pd yang menjadi sumber semangatku dan memberikan motivasi dalam menuntut ilmu.
3. Adik- adikku: Devi Nabila dan Lintang Sururum yang selalu memberikan semangat dan keceriaan.
4. Pahlawan tanpa tanda jasaku yaitu guru-guru sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu yang sangat berguna dengan penuh kesabaran.
5. Teman-teman seperjuangan dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Sesungguhnya urusan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu Dia hanya berkata kepadanya, “Jadilah!” Maka jadilah sesuatu itu.”

(QS. Yasin : 82)

“Tidak ada balasan untuk kebaikan selain kebaikan pula”

(QS. Ar-Rahman : 60)

“Semua impian kita dapat menjadi nyata, jika kita memiliki keberanian untuk mengejanya.”

(Walt Disney)

“Do the best you can do, then God will do the best you can't do.”

(Wilson Kanadi)

“Let go of the past and go for the future. Go confidently in the direction of your dreams. Live the life you imagined.”

(Henry David Thoreau)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewi Gayatri Widyanovi Anggarrini

NIM : 102210101057

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan *Carbopol* Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive* Menggunakan Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan di instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Juli 2015

Yang menyatakan

Dewi Gayatri Widyanovi Anggarrini

102210101057

**SKRIPSI**

**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN *CARBOPOL*  
PADA TABLET *GLICLAZIDE* SISTEM *FLOATING-MUCOADHESIVE*  
MENGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

Oleh:

Dewi Gayatri Widyanovi Anggarrini

NIM 102210101057

Pembimbing:

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

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

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan *Carbopol* Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive* Menggunakan Metode Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Jum’at

Tanggal : 31 Juli 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

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

NIP 197910032003122001

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

NIP 197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

NIP 198112272006042003

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

NIP 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan *Carbopol* Pada Tablet *Gliclazide* Sistem *Floating-Mucoadhesive* Menggunakan Metode Desain Faktorial;** Dewi Gayatri Widyanovi Anggarrini, 102210101057; 2015: 94 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

*Gliclazide* merupakan salah satu obat anti diabetes dari golongan *sulfonylurea* generasi kedua yang sering disebut sebagai insulin *secretagogues* yaitu bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel  $\beta$  pankreas. Dosis yang dianjurkan adalah dua kali sehari. Dosis sekali sehari pada *modified release gliclazide* (30-120 mg) sama efektif dengan tablet konvensional *gliclazide* dua kali sehari (80-320 mg) dalam mengurangi hemoglobin glikosilasi (HbA1C) dengan sedikit efek samping dan lebih sedikit risiko hipoglikemia.

Tablet *sustained release* (SR) lebih disukai untuk terapi karena memungkinkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat, menurunkan fluktuasi konsentrasi puncak dan pengurangan efek samping. Salah satu sediaan *sustained release* yang banyak dikembangkan adalah sistem *floating* dan *mucoadhesive*. Tujuan kombinasi kedua sistem yaitu diharapkan dapat mengatasi kekurangan masing-masing sistem apabila diterapkan secara tunggal. Kekurangan sistem *floating* adalah sediaan hanya memiliki kemampuan mengapung yang baik ketika jumlah cairan lambung banyak, tablet akan menuju ke arah *pylorus* ketika terjadi pengosongan lambung, sehingga sediaan cepat meninggalkan lambung. Kekurangan sistem *mucoadhesive* adalah kemungkinan terlepasnya sediaan dari membran mukosa akibat adanya gerakan peristaltik dan dorongan oleh komponen semi padat yang ada di dalam lambung.

Polimer yang digunakan dalam penelitian adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan *carbopol*. HPMC digunakan sebagai polimer *floating*, sedangkan *carbopol* berfungsi sebagai polimer *mucoadhesive*. Kombinasi dari kedua polimer ini diharapkan dapat mempertahankan sediaan tetap berada dalam lambung selama kurang lebih 12 jam serta mengontrol pelepasan obat secara kontinyu.



Proses pembuatan tablet dilakukan dengan metode cetak langsung. Setelah semua bahan dicampur dan dievaluasi penentuan sifat alir atau sudut diam, homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk. Campuran serbuk dikompresi menggunakan mesin cetak tablet *single punch* dan dievaluasi kekerasan, kerapuhan, keseragaman sediaan, kemampuan mengapung (*floating lag time* dan *floating duration time*), kekuatan *mucoadhesive*, dan pelepasan *gliclazide*. Respon yang diamati dalam penelitian adalah kemampuan mengapung, kekuatan *mucoadhesive* dan  $DE_{720}$  yang digunakan untuk menentukan formula optimum menggunakan desain faktorial.

Hasil pengujian kemampuan mengapung keempat formula memenuhi persyaratan *floating lag time* antara 10-600 detik, efek interaksi HPMC dan *carbopol* dominan yaitu efek interaksinya menurunkan respon (*floating lag time* semakin cepat). *Floating duration time* keempat formula memenuhi persyaratan yaitu mengapung lebih dari 12 jam. Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* yang dilakukan menunjukkan bahwa kekuatan *mucoadhesive* formula  $B > AB > (1) > A$ . Efek faktor *carbopol* memberikan efek yang dominan terhadap respon *mucoadhesive*. Efisiensi disolusi menunjukkan bahwa FIV memiliki nilai  $DE_{720}$  terbesar yaitu  $AB > B > A > (1)$ . Efek faktor HPMC, *carbopol*, dan kombinasinya bernilai positif yang berarti penggunaan HPMC dan *carbopol* baik secara tunggal maupun kombinasinya akan meningkatkan respon efisiensi disolusi. Semua formula yang diuji menunjukkan kinetika pelepasan orde nol dengan mekanisme pelepasan yang dominan adalah erosi matriks.

Kriteria respon formula optimum yang diinginkan adalah tablet memiliki *floating lag time* 10-600 detik, *floating duration time* >12 jam, kekuatan *mucoadhesive* 50-100 g, dan  $DE_{720}$  49,72-60,42 %. Hasil optimasi yang dihasilkan oleh *software Design Expert 9.04 versi trial* menunjukkan 100 titik yang memenuhi memberikan respon optimum didapatkan jumlah HPMC yang dapat adalah 136,209 mg-159,493 mg dan jumlah *carbopol* adalah 76,971 mg-89,876 mg.

## PRAKATA

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

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
2. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang telah membantu meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
3. Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih., S.Farm., M.Sc., Apt dan Ibu Lidya Ameliana., S.Si., Apt., M.Farm sebagai dosen penguji yang telah memberikan waktu, masukan, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
4. Ibu Ayik Rosita., S.Farm M.Sc., Apt. Dan Ibu Fransiska Maria C., S.Farm.,Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran dan bimbingannya.
5. Bapak dan Ibu dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama belajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. PT. Dexa Medica yang memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
7. Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Hani, Ibu Wayan dan Mbak Indri yang membantu penulis saat melaksanakan penelitian dilaboratorium.
8. Orang tuaku tercinta Mama Humayyah dan Ayah Supriyadi S.Pd yang selalu memberikan doa, motivasi, perhatian dan mencurahkan kasih sayangnya.

9. Adik-adikku tercinta Devi Nabila dan Lintang Sururum yang selalu memberikan motivasi, semangat dukungan, doa, dan energi positif untuk dapat terselesaikannya penelitian ini.
10. Nenek dan keluarga besarku yang selalu memberikan semangat, motivasi dan doa untuk menyelesaikan penelitian ini.
11. Sahabat dan rekan kerja penelitian Reny, Eva, Shinta R, mbak Lesti dan teman-teman laboratorium farmasetika yang selalu memberi semangat dan dorongan selama penelitian ini.
12. Teman-teman seperjuangan tablet Agil, Bella, Rina, Debby, Tira, Nina, yang selalu memberikan saran, nasehat dan dorongan semangat selama penelitian ini.
13. Teman-teman dan keluarga besar kost 41A tercinta yang selalu menemaniku disaat suka maupun duka dan menjadi keluarga baru selama di perantauan.
14. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2010 (FARMAKEPO) dan KKN 77 Patempuran atas kerja sama dan persahabatan selama ini.
15. Seluruh karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Hanya ucapan terima kasih yang dapat diucapkan oleh penulis atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini. Penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, 31 Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	ii
HALAMAN MOTTO .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	v
HALAMAN PENGESAHAN .....	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA .....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Fisiologi dan Anatomi Lambung .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Gastroretentive</i> .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3 Sistem Penghantaran Obat <i>Floating</i> .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Sistem Penghantaran <i>Mucoadhesive</i> .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Tinjauan Tablet dan Metode Cetak Langsung .....</b>	<b>14</b>
<b>2.6 <i>Gliclazide</i> .....</b>	<b>16</b>
<b>2.7 <i>Carbopol</i> .....</b>	<b>17</b>
<b>2.8 Hidroksipropil Metilselulosa .....</b>	<b>18</b>

<b>2.9 Desain Faktorial</b> .....	19
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	22
<b>3.2 Alat dan Bahan</b> .....	22
3.2.1 Alat .....	22
3.2.2 Bahan .....	22
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	24
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	24
3.4.1 Penentuan dosis <i>gliclazide</i> .....	24
3.4.2 Formula .....	24
3.4.3 Pembuatan Campuran Serbuk .....	26
3.4.4 Evaluasi Campuran Serbuk .....	26
a. Penentuan Sifat Alir dan Sudut Diam.....	26
b. Penetapan Homogenitas <i>gliclazide</i> dalam Campuran Serbuk .....	27
3.4.5 Pencetakan Tablet.....	29
3.4.6 Evaluasi Tablet .....	29
3.4.7 Analisis Data .....	32
a. Analisis <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Floating</i> <i>Duration Time</i> .....	32
b. Analisa Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	33
c. Analisis Kinetika Pelepasan <i>gliclazide</i> .....	33
d. Analisis Efisiensi Disolusi (DE).....	34
e. Analisis desain faktorial.....	34
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk</b> .....	36
<b>4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk</b> .....	36
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir.....	36
4.2.2 Hasil Pengujian Keseragaman <i>Gliclazide</i> .....	38

<b>4.3 Hasil Pencetakan Tablet</b> .....	41
<b>4.4 Evaluasi Tablet</b> .....	41
4.4.1 Hasil Pengujian Kekerasan Tablet.....	41
4.4.2 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet .....	41
4.4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan .....	42
4.4.4 Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung.....	43
4.4.5 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	46
4.4.6 Hasil Uji Disolusi .....	50
<b>4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan <i>Gliclazide</i> dari Tablet ..</b>	51
<b>4.6 Hasil Analisis Pelepasan <i>gliclazide</i> dengan Konsep Efisiensi Disolusi (DE) pada Menit ke-720 .....</b>	54
<b>4.7 Hasil Analisis Penentuan Formula Optimum .....</b>	57
<b>BAB 5. PENUTUP .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	59
<b>5.2 Saran .....</b>	59
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>66</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial .....	25
Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial.....	25
Tabel 3.3 Susunan formula.....	26
Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir .....	27
Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dan sifat alir .....	27
Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk .....	36
Tabel 4.2 Hasil pengujian homogenitas <i>gliclazide</i> dalam campuran serbuk ...	40
Tabel 4.3 Hasil pengujian kekerasan tablet .....	41
Tabel 4.4 Hasil pengujian kerapuhan tablet .....	42
Tabel 4.5 Hasil pengujian keseragaman sediaan tablet .....	43
Tabel 4.6 Hasil kemampuan mengapung tablet .....	43
Tabel 4.7 Nilai efek respon kekuatan <i>floating lag time</i> .....	45
Tabel 4.8 Nilai efek respon kekuatan <i>floating duration time</i> .....	46
Tabel 4.9 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....	47
Tabel 4.10 Nilai efek respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....	50
Tabel 4.11 Hasil analisis kinetika pelepasan <i>gliclazide</i> dari tablet .....	53
Tabel 4.12 Hasil penentuan $DE_{720}$ .....	55
Tabel 4.13 Nilai efek faktor terhadap $DE_{720}$ .....	56

**DAFTAR GAMBAR**

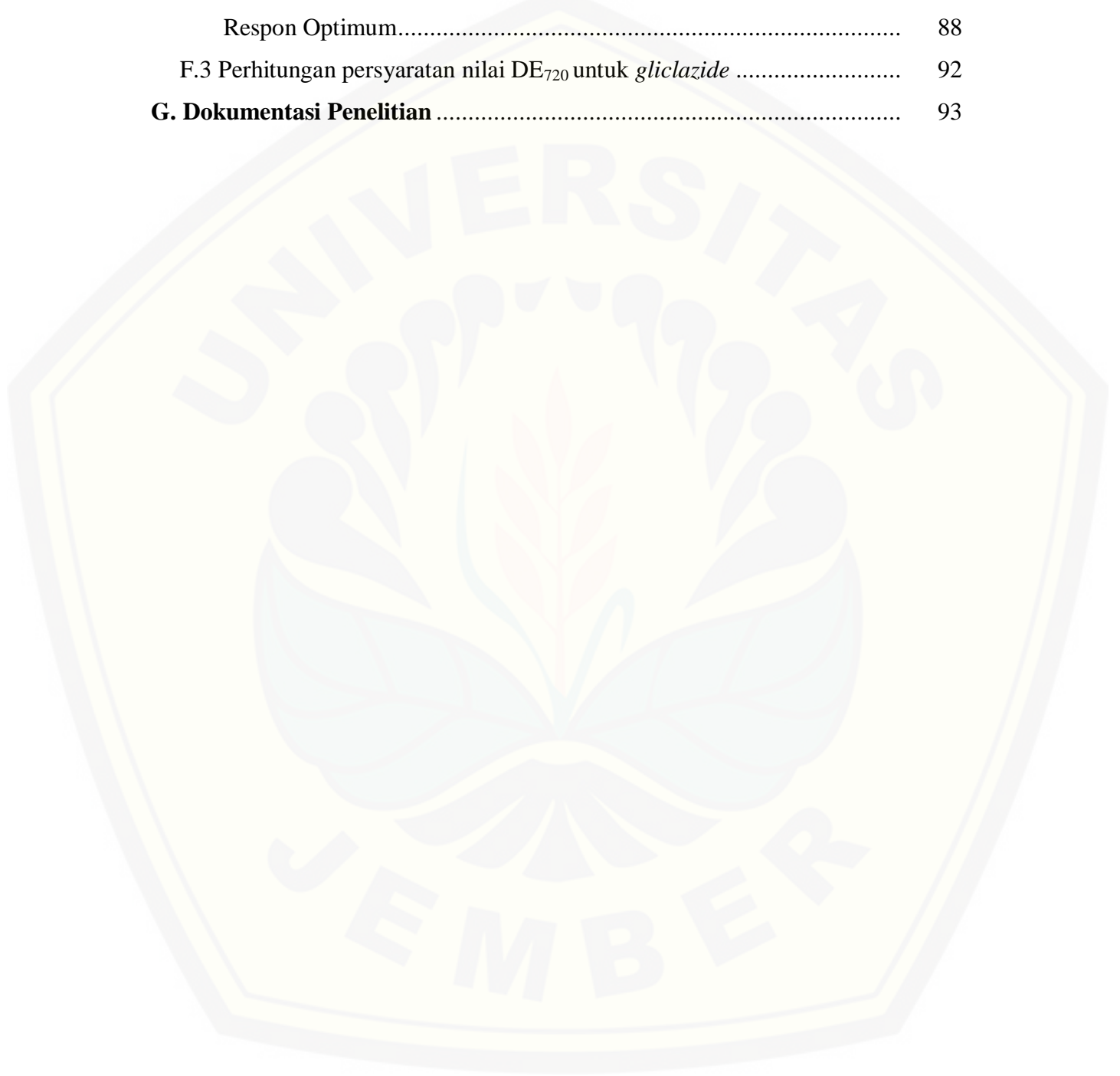
	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi lambung .....	7
Gambar 2.2 Pola motilitas lambung .....	8
Gambar 2.3 Struktur kimia <i>gliclazide</i> .....	16
Gambar 2.4 Struktur kimia <i>Carbopol</i> .....	17
Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	23
Gambar 3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan .....	34
Gambar 4.1 Spektra serapan larutan <i>gliclazide</i> 15,15 ppm dalam larutan metanol dan dapar HCl 1,2 .....	39
Gambar 4.2 Kurva baku <i>gliclazide</i> dengan pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan metanol.....	40
Gambar 4.3 <i>Contour plot</i> respon <i>floating lag time</i> .....	45
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....	49
Gambar 4.5 Profil pelepasan <i>gliclazide</i> dari tablet .....	51
Gambar 4.6 Profil kinetika pelepasan orde nol keempat formula .....	52
Gambar 4.7 Perbandingan kinetika pelepasan orde satu.....	52
Gambar 4.8 Perbandingan kinetika pelepasan model Higuchi .....	53
Gambar 4.9 <i>Contour plot</i> respon DE <sub>720</sub> .....	56
Gambar 4.10 <i>Overlay</i> formula optimum.....	58



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. Sertifikat Bahan</b> .....	66
A.1 <i>Gliclazide</i> .....	66
<b>B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk</b> .....	67
B.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman <i>Gliclazide</i> Dalam Campuran...	67
B.2 Hasil Pengukuran Serapan Larutan <i>Gliclazide</i> Dalam Dapar HCl 0,1 N dan Metanol.....	68
B.3 Contoh Perhitungan Kandungan <i>Gliclazide</i> Dalam Campuran.....	68
B.4 Hasil Pengujian Sifat Alir Serbuk .....	69
<b>C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet Matrik</b> .....	69
C.1 Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan Mekanik Tablet Matrik .....	69
C.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet Matrik .....	70
<b>D. Hasil Evaluasi Sifat Gastroretentive Tablet <i>Gliclazide</i></b> .....	71
D.1 Tabulasi Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating Lag Time</i> .....	71
D.2 Respon <i>Floating Lag Time</i> .....	72
D.3 Tabulasi Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating Duration Time</i> .....	72
D.4 Respon <i>Floating Duration Time</i> .....	72
D.5 Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	73
D.6 Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	73
<b>E. Hasil Pengujian Pelepasan <i>Gliclazide</i></b> .....	73
E.1 Hasil Pengukuran Serapan Larutan <i>Gliclazide</i> Dalam Dapar HCl .....	73
E.2 Tabulasi Hasil Serapan <i>Gliclazide</i> .....	74
E.3 Tabulasi Hasil Penentuan Persen Pelepasan <i>Gliclazide</i> .....	76
E.4 Contoh Perhitungan Persen Pelepasan <i>Gliclazide</i> .....	79
E.5 Tabulasi Hasil Penentuan $DE_{720}$ .....	80
E.6 Contoh Penentuan $DE_{720}$ .....	81
E.7 Respon $DE_{720}$ .....	83
<b>F. Hasil Analisis Design Expert</b> .....	83

F.1 Hasil Respon Dan Konstanta Persamaan Desain Faktorial .....	83
F.2 Susunan Komposisi HPMC K4M Dan Karbopol Yang Memenuhi Respon Optimum.....	88
F.3 Perhitungan persyaratan nilai $DE_{720}$ untuk <i>gliclazide</i> .....	92
<b>G. Dokumentasi Penelitian</b> .....	93



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang masalah

Diabetes mellitus (DM) merupakan ancaman serius bagi pembangunan kesehatan karena dapat menimbulkan kebutaan, gagal ginjal, kaki diabetes (*gangrene*) sehingga harus diamputasi, penyakit jantung dan stroke. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat DM dan 4% meninggal sebelum usia 70 tahun. Pada tahun 2030 diperkirakan DM menempati urutan ke-7 penyebab kematian dunia. Di Indonesia pada tahun 2030 diperkirakan akan memiliki penyandang DM sebanyak 21,3 juta jiwa (Depkes RI, 2012).

DM merupakan gangguan metabolisme karbohidrat, fungsi insulin berkurang, dan penurunan aktivitas insulin, atau kombinasi dari ketiga faktor yang ditandai dengan hiperglikemia. Diabetes mellitus dibedakan menjadi dua jenis yaitu tipe 1 (*insulin dependent diabetes mellitus*; IDDM) dan tipe 2 (*non insulin dependent diabetes mellitus*; NIDDM) (Sweetman, 2009). Diabetes tipe 2 merupakan bentuk paling umum penyakit diabetes mellitus. Obat anti diabetes oral yang ideal tidak hanya mengontrol tingkat glikemia tetapi juga mencegah perkembangan komplikasi, sehingga agen hipoglikemik oral seperti *sulfonylurea* masih menjadi terapi utama dalam pengobatan diabetes tipe 2 (Resztak *et al.*, 2014).

*Gliclazide* adalah derivat *sulfonylurea* generasi kedua yang banyak digunakan dalam terapi *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM). Golongan obat ini sering disebut sebagai insulin *secretagogues*, yaitu bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel- $\beta$  pankreas (Gunawan, 2007). Obat-obat golongan *sulfonylurea* memiliki farmakokinetik yang berbeda-beda. *Gliclazide* memiliki waktu paruh 10 jam dengan konsentrasi plasma puncak 4-6 jam, nilai bioavailabilitas (F) 0,97 dan nilai volume distribusi (Vd) 19 L (Nguyen *et al.*, 2014). Dosis yang dianjurkan adalah dua kali sehari. Dosis sekali sehari pada *modified release gliclazide* (30-120 mg) sama efektif dengan tablet konvensional *gliclazide* dua kali sehari (80-320 mg)

dalam mengurangi hemoglobin glikosilasi (HbA1C) dengan sedikit efek samping dan lebih sedikit risiko hipoglikemia (Gunawan, 2007).

Pemberian obat oral merupakan cara yang paling umum dan disukai oleh pasien. Obat yang mudah diserap di saluran pencernaan saluran dan memiliki waktu paruh pendek dapat dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi darah, sehingga membutuhkan frekuensi dosis yang sering. Untuk menghindari kelemahan ini, formulasi oral *sustained controlled release* telah dikembangkan dalam upaya untuk melepaskan obat secara perlahan ke dalam *gastrointestinal track* (GIT) dan menjaga konsentrasi obat dalam serum untuk jangka waktu yang lebih lama. Sehingga tablet *sustained release* (SR) lebih disukai untuk terapi karena memungkinkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat, menurunkan fluktuasi konsentrasi puncak dan pengurangan efek samping (Vishal, 2013).

Salah satu sediaan *sustained release* yang banyak dikembangkan saat ini adalah sistem *gastroretentive*. Salah satu bentuk pengembangan sistem ini adalah sistem *floating* dan *mucoadhesive*. Prinsip sistem *floating* adalah membuat sediaan farmasi dengan berat jenis lebih kecil dari berat jenis cairan lambung atau dengan bantuan *gas generating agent* tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung sehingga sediaan tetap mengapung dan tertahan lebih lama di lambung kemudian obat dilepaskan secara perlahan-lahan. Prinsip sistem *mucoadhesive* adalah membuat sediaan mampu melekat pada membran mukosa dengan bantuan polimer yang memiliki kemampuan *mucoadhesive* untuk meningkatkan penyerapan obat secara spesifik dalam tubuh (Tangri *et al.* , 2011).

Tujuan pemberian obat kombinasi sistem *floating* dan *mucoadhesive* yaitu diharapkan dapat mengatasi kekurangan masing-masing sistem apabila diterapkan secara tunggal. Kekurangan sistem *floating* adalah sediaan hanya memiliki kemampuan mengapung yang baik ketika jumlah cairan lambung banyak. Tablet akan menuju ke arah *pylorus* ketika terjadi pengosongan lambung, sehingga kemampuan tablet untuk mengapung menurun dan sediaan cepat meninggalkan lambung. Sediaan sistem *floating* kemungkinan berada di lambung hanya 3-4 jam, sehingga sediaan

akan perlahan–lahan menuju *pylorus*. Kekurangan sistem *mucoadhesive* adalah kemungkinan terlepasnya sediaan dari membran mukosa akibat adanya gerakan peristaltik dan dorongan oleh komponen semi padat yang ada di dalam lambung (Gaykar *et al.*, 2013). Penerapan kombinasi sistem *floating* dan *mucoadhesive* diharapkan dapat memberikan dosis terapi secara kontinyu dalam rentang waktu terapi yang dibutuhkan tanpa terjadinya fluktuasi dosis yang bermakna dan obat dapat bertahan lama di lambung.

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Carbopol* dan hidroksi propil metil selulosa (HPMC). *Carbopol* merupakan polimer yang memiliki kemampuan melekat pada membran mukosa sehingga sediaan dapat tertahan lebih lama di lambung. HPMC berfungsi agar tablet memiliki kemampuan mengapung yang lebih lama sehingga obat dapat terlepas dengan baik. HPMC memiliki keuntungan diantaranya yaitu sangat tahan terhadap perubahan pH atau kandungan ionik dari media disolusi, tidak toksik dan saat kontak dengan cairan dapat terhidrasi membentuk lapisan gel kental sehingga obat akan dilepaskan dengan erosi dan difusi (Lachman dan Lieberman, 1994). Kombinasi dari kedua polimer ini diharapkan dapat mempertahankan sediaan tetap berada dalam lambung selama kurang lebih 12 jam serta mengontrol pelepasan obat secara kontinyu.

Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial. Desain faktorial digunakan untuk menentukan secara simulasi efek beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Desain ini dipilih karena dapat digunakan untuk menyimpulkan dan mengetahui terjadinya interaksi antar faktor, dapat mengetahui faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon, efek yang ditimbulkan dan kemungkinan kombinasi dari faktor-faktor dapat diketahui secara lengkap (Kurniawan dan Sulaiman, 2009; Voight, 1995). Faktor dalam penelitian adalah jumlah polimer dan HPMC. Respon yang diukur adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*), durasi mengapung tablet (*floating duration time*), kekuatan *mucoadhesive*, dan efisiensi disolusi pada menit ke-720 (DE<sub>720</sub>).

Berdasarkan penjelasan, dilakukan suatu penelitian untuk mendapatkan formula optimum kombinasi antara dengan HPMC terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* serta pelepasan obat yang kontinu dari bahan obat *gliclazide*. Hasil penelitian ini diharapkan menghasilkan formula tablet dengan sifat-sifat tablet sistem *floating* dan *mucoadhesive* yang memenuhi persyaratan.

### 1.2 Rumusan Masalah

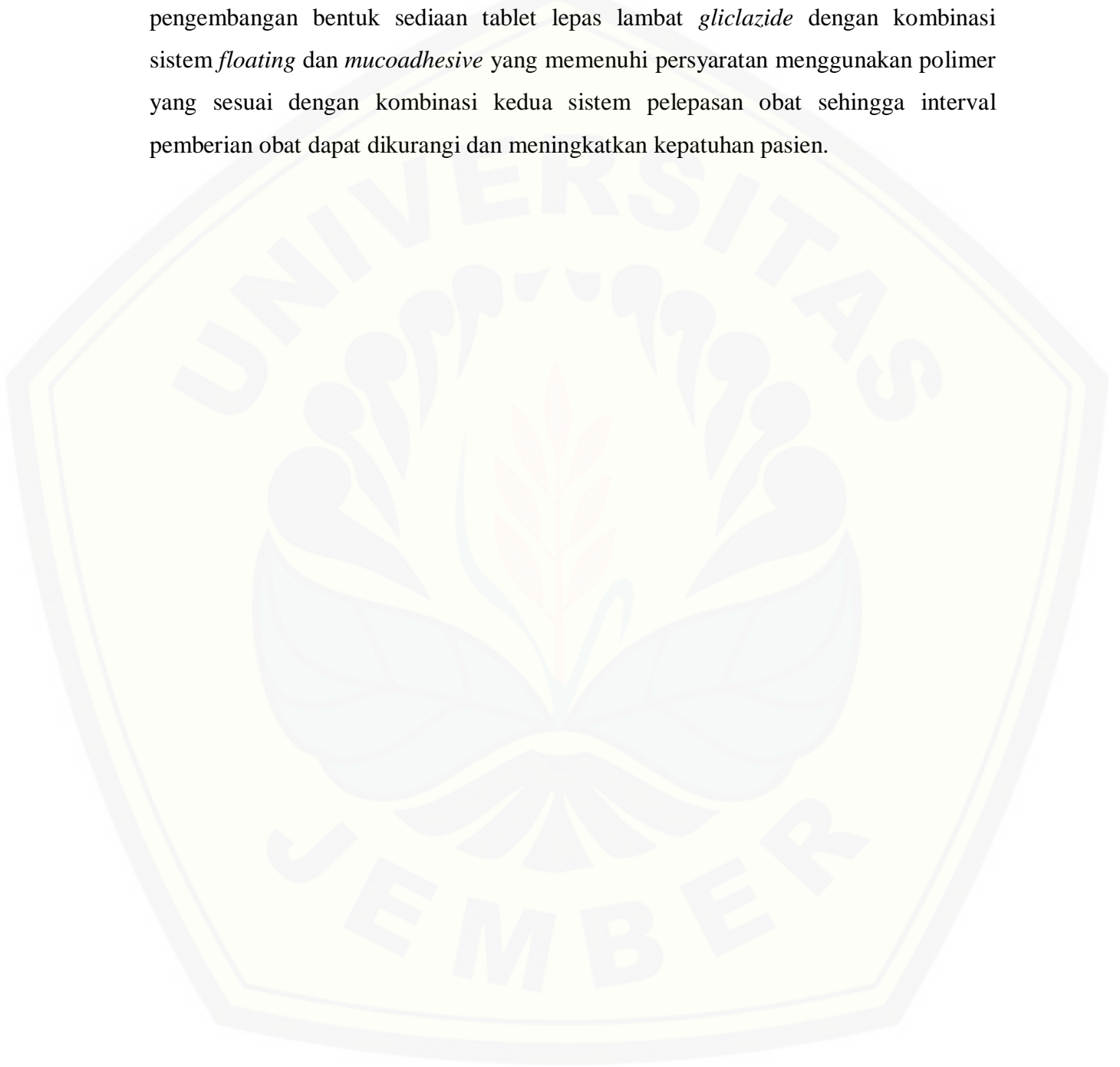
1. Bagaimana pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap kemampuan *floating* tablet lepas lambat *gliclazide*?
2. Bagaimana pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap kekuatan *mucoadhesive* tablet lepas lambat *gliclazide*?
3. Bagaimana pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap profil pelepasan pada tablet lepas lambat *gliclazide*?
4. Berapakah komposisi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol* tablet lepas lambat *gliclazide* yang memberikan respon optimum terhadap sistem *floating-mucoadhesive*?

### 1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap kemampuan *floating* tablet lepas lambat *gliclazide*.
2. Mengetahui pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap kekuatan *mucoadhesive* tablet lepas lambat *gliclazide*.
3. Mengetahui pengaruh penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* serta interaksinya terhadap profil pelepasan pada tablet lepas lambat *gliclazide*.
4. Mengetahui komposisi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol* tablet lepas lambat *gliclazide* yang memberikan respon optimum terhadap sistem *floating-mucoadhesive*.

#### 1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi untuk pengembangan bentuk sediaan tablet lepas lambat *gliclazide* dengan kombinasi sistem *floating* dan *mucoadhesive* yang memenuhi persyaratan menggunakan polimer yang sesuai dengan kombinasi kedua sistem pelepasan obat sehingga interval pemberian obat dapat dikurangi dan meningkatkan kepatuhan pasien.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

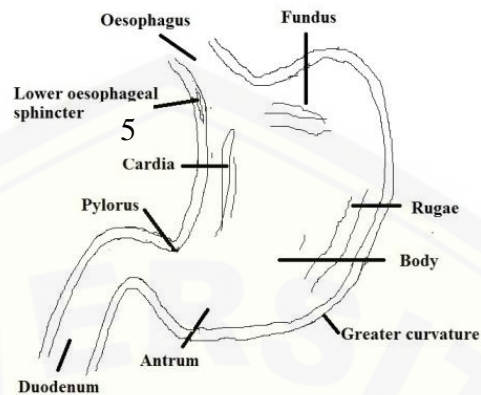
### 2.1 Fisiologi dan anatomi lambung

Lambung merupakan bagian saluran pencernaan yang dapat mengembang paling banyak terutama di daerah *epigaster*, lambung terdiri dari bagian atas *fundus uteri* berhubungan dengan *oesophagus* melalui *orifisium pilorik*, terletak di bawah diafragma di depan pankreas dan limpa, menempel di sebelah kiri *fundus uteri* (Setiadi, 2007).

Fungsi lambung antara lain :

- a. Menampung makanan, menghancurkan dan menghaluskan makanan oleh peristaltik lambung dan getah lambung. Kapasitas lambung normal memungkinkan adanya interval waktu yang panjang antara saat makan dan kemampuan menyimpan makanan dalam jumlah besar sampai makanan ini dapat terakomodasi di bagian bawah saluran pencernaan.
- b. Produksi *kimus*, aktivitas lambung mengakibatkan terbentuknya *kimus* (massa homogen setengah cair, berkadar asam tinggi yang berasal dari *bolus*) dan mendorongnya ke dalam *duodenum*.
- c. Digesti protein, lambung memulai digesti protein melalui sekresi *tripsin* dan asam klorida.
- d. Produksi *mucus*, *mucus* yang dihasilkan dari kelenjar membentuk barrier setebal 1 mm untuk melindungi lambung terhadap aksi pencernaan dari sekresinya sendiri.
- e. Produksi faktor intrinsik, yaitu *glikoprotein* yang disekresi sel *parietal* dan vitamin B12 yang didapat dari makanan yang dicerna di lambung yang terikat pada faktor intrinsik. Komplek faktor intrinsik vitamin B12 dibawa ke *ileum* usus halus, tempat vitamin B12 diabsorpsi.
- f. Absorpsi, di lambung hanya terjadi absorpsi nutrisi yang rendah. Beberapa zat yang diabsorpsi antara lain adalah beberapa obat yang larut lemak (aspirin) dan alkohol diabsorpsi pada dinding lambung serta zat yang larut dalam air terabsorpsi dalam jumlah yang tidak jelas (Setiadi, 2007).





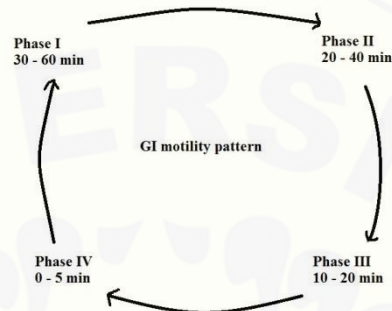
Gambar 2.1 Anatomi lambung (Arunachalam *et al.*, 2011)

Anatomi lambung terdiri dari tiga bagian yaitu *fundus*, *body* dan *antrum* (*pylorus*) seperti yang terlihat pada gambar 2.1. Bagian *proksimal* tersusun dari *fundus* dan *body* berfungsi sebagai reservoir untuk bahan yang belum dicerna, di mana *antrum* sebagai tempat utama untuk mencampur gerakan dan bertindak sebagai *pump* untuk pengosongan lambung dengan gerakan dorongan (Yie W. Chein *et al.*, 1992, Sanjay Garg *et al.*, 2003). Pengosongan lambung terjadi baik pada saat puasa dan makan. Selama keadaan puasa serangkaian peristiwa *interdigestive* yang terjadi pada kedua siklus baik melalui lambung dan usus setiap 2-3 jam, yang disebut sebagai siklus *myoelectric interdigestive* atau siklus migrasi *myoelectric* (*myoelectric migration cycle* ; MMC) yang dibagi dalam empat fase. Setelah mengkonsumsi makanan campuran, pola kontraksi perubahan dari berpuasa dengan makan disebut sebagai pola motilitas pencernaan seperti pada gambar 2.2 (Hari B.N, *et al.*, 2010).

1. Fase 1 (fase utama) berlangsung dari 30-60 menit dengan kontraksi yang jarang.
2. Fase 2 (fase *preburst*) berlangsung selama 20-40 menit dengan potensial aksi intermiten dan kontraksi.
3. Fase 3 (fase *burst*) berlangsung selama 10-20 menit yang meliputi kontraksi intens dan rutin dengan waktu yang singkat .

4. Fase 4 berlangsung 0-5 menit dan terjadi antara fase 2 dan 1 dari 2 siklus berturut-turut.

Setelah proses pencernaan makanan, pola perubahan konsentrasi dari berpuasa dengan yang makan yang juga disebut sebagai pola motilitas lambung.



Gambar 2.2 : Pola motilitas lambung (Arunachalam *et al.*, 2011)

## 2.2 Sistem penghantaran obat *gastroretentive*

Sistem pelepasan obat terkontrol yang memiliki kemampuan bertahan di dalam lambung disebut sistem penghantaran obat *gastroretentive*. Pemberian obat secara *gastroretentive* merupakan pendekatan terhadap suatu sediaan untuk memperpanjang waktu tinggal di dalam lambung, sehingga menargetkan pelepasan obat secara spesifik di saluran pencernaan bagian atas untuk efek lokal atau sistemik. Dosis *gastroretentive* dapat tetap di lambung untuk waktu yang lama dan secara signifikan dapat memperpanjang waktu retensi lambung dari obat (Gaykar, 2013).

Syarat obat yang akan digunakan dalam sistem *gastroretentive* antara lain :

- a. Obat yang diabsorpsi dari bagian proksimal saluran pencernaan.
- b. Obat-obatan yang kurang larut atau terdegradasi oleh pH basa apabila berada di bagian bawah *gastrointestinal track*.
- c. Obat yang diabsorpsi karena variabel waktu pengosongan lambung.
- d. Pemberian obat lokal atau berkelanjutan untuk lambung dan usus halus proksimal untuk mengobati kondisi tertentu.

e. Terutama digunakan untuk pengobatan tukak lambung yang disebabkan oleh infeksi *H. pylori* (Gaykar, 2013).

Keuntungan sistem penghantaran obat *gastroretentive* yaitu :

1. Bioavailabilitas agen terapeutik dapat ditingkatkan secara signifikan terutama bagi obat yang dimetabolisme dalam *gastrointestinal track* (GIT) dengan pemberian obat secara *gastroretentive* dibandingkan dengan pemberian obat non *gastroretentive*. Ada beberapa faktor yang berbeda yang berkaitan dengan penyerapan dan transit obat dalam saluran cerna yang bertindak bersamaan untuk mempengaruhi besarnya penyerapan obat.
2. Untuk obat dengan waktu paruh yang relatif singkat, *sustained release* dapat menyebabkan *flip-flop* farmakokinetik dan juga memungkinkan pengurangan frekuensi dosis dengan peningkatan kepatuhan pasien.
3. *Gastroretentive* juga memiliki keuntungan yang lebih dari sistem konvensional karena dapat digunakan untuk mengatasi terjadinya waktu retensi lambung serta waktu pengosongan lambung. Sistem ini diharapkan tetap mengapung pada cairan lambung tanpa mempengaruhi laju intrinsik karena kerapatannya lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung.
4. Pemberian obat secara *gastroretentive* dapat memperpanjang dan melepas obat dari bentuk sediaan yang dimanfaatkan untuk terapi lokal di lambung dan usus halus. Sehingga, sistem ini digunakan dalam pengobatan yang berhubungan dengan gangguan lambung dan usus halus.
5. Mengontrol penghantaran obat yang lambat dari bentuk sediaan, *gastroretentive* menyediakan efek lokal di lokasi yang sakit, sehingga meminimalkan atau mengeliminasi efek sistemik obat. Pemberian obat yang spesifik dapat mengurangi efek samping tidak diinginkan.
6. Bentuk sediaan *gastroretentive* meminimalkan fluktuasi dari konsentrasi obat dan efek. Sehingga, konsentrasi bergantung pada *adverse effect* yang berkaitan dengan puncak konsentrasi dapat ditunjukkan. Sistem ini digunakan khusus untuk obat dengan indeks terapeutik sempit.

7. Pemberian obat *gastroretentive* dapat meminimalkan aktivitas tubuh yang mengarah ke efisiensi obat yang lebih tinggi.
8. Pengurangan fluktuasi konsentrasi obat memungkinkan untuk memperoleh peningkatan selektivitas dalam aktivasi reseptor.
9. Cara pelepasan dosis obat dari bentuk *gastroretentive* memungkinkan perpanjangan waktu konsentrasi kritis dan dengan demikian meningkatkan efek farmakologis dan meningkatkan hasil kimia (Nayak *et al.*, 2010).

### **2.3 Sistem penghantaran obat *floating* (*Floating Drug Delivery System (FDDS)*)**

Sistem penghantaran obat *floating* merupakan salah satu pendekatan penting untuk mencapai waktu retensi lambung untuk mendapatkan bioavailabilitas obat yang cukup. Sistem penghantaran ini digunakan untuk obat dengan tempat penyerapan di lambung atau di atas usus halus. Obat memiliki kerapatan massa yang kecil daripada cairan lambung dan tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung untuk periode berkepanjangan dan obat dilepaskan perlahan-lahan sesuai tingkat yang diinginkan dari sistem. Setelah obat dilepaskan, sistem residual dikosongkan dari lambung. Hasilnya akan meningkatkan waktu retensi lambung dan mengontrol fluktuasi konsentrasi obat di plasma dengan baik. Syarat utama untuk sistem *floating* yaitu:

- a. Harus dapat melepaskan bahan aktif secara perlahan sebagai reservoir.
- b. Harus menjaga agar berat jenis lebih rendah dari cairan lambung (1,004-1,01 gm/cm<sup>3</sup>).
- c. Dapat membentuk gel kohesif *barrier* (Nayak, 2010).

Pertimbangan untuk memilih calon obat yang akan digunakan untuk *Floating Drug Delivery System (FDDS)* antara lain yaitu:

1. Obat yang tidak stabil dan hancur dalam lambung adalah kandidat yang buruk untuk FDDS.
2. Obat yang mengiritasi *mukosa* lambung atau menyebabkan *lesi* lambung merupakan kandidat obat yang tidak baik untuk FDDS.

3. Obat yang diabsorpsi di saluran pencernaan harus dibuang untuk FDDS sebagai perpanjangan waktu retensi karena obat tersebut tidak memberikan keuntungan dalam bioavailabilitas.
4. Obat yang kurang larut dalam asam dapat menyebabkan masalah disolusi dalam cairan lambung dan akibatnya tidak akan dilepaskan sampai batas yang cukup. Oleh karena itu dianjurkan untuk tidak memanfaatkan FDDS dengan obat tersebut (Gaykar, 2013).

Kerapatan melekat yang rendah dapat dipengaruhi oleh udara (misalnya pada ruang berongga) (Krogel *et al.*, 1999) atau dengan penggabungan bahan dengan densitas rendah (misalnya bahan lemak atau minyak) (Streubel *et al.*, 2002). Pendekatan tersebut telah digunakan untuk desain sistem *floating* dosis tunggal dan dosis ganda. Sistem *floating* dosis tunggal ini diusulkan terdiri dari serbuk *polypropylene*, matriks pembentuk polimer, obat dan pengisi (Sato *et al.*, 2003). Sistem *floating* yang baik dan dikombinasikan dengan kontrol akurat akan menghasilkan pola pelepasan obat yang baik. Bentuk dosis tunggal yang berhubungan dengan masalah seperti melekat bersama atau tetap dalam *gastrointestinal track* yang dapat menyebabkan iritasi. Di sisi lain sistem *floating* dosis ganda merupakan alternatif yang menarik karena telah terbukti mengurangi avaiabilitas subyek inter dan intra dalam penyerapan obat serta menurunkan kemungkinan dosis yang terbuang (Sunghongjeen *et al.*, 2006).

Macam-macam sistem *floating* seperti sistem *multiple* kompartemen udara (Iannucelli *et al.*, 1998), mikrosfer berongga (*microballoons*) digunakan dengan metode difusi pelarut emulsi, mikropartikel berdasarkan kerapatan serbuk yang rendah (Streubel *et al.*, 1992) granul dibuat dengan metode emulsi gelatin dan lain-lain, dapat didistribusikan secara luas di seluruh saluran cerna, memberikan kemungkinan untuk mencapai pelepasan lebih lama dan obat dapat dilepaskan. Berdasarkan mekanismenya, sistem *floating* dibedakan menjadi dua jenis dengan teknologi yang berbeda, yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non effervescent* (Nayak, 2010).

a. Sistem *Effervescent* (menghasilkan gas)

Kemampuan mengapung tablet dapat dicapai dengan adanya gelembung gas. Sistem ini memanfaatkan matriks dengan polimer *swellable* seperti polisakarida (misalnya kitosan), komponen *effervescent* (misalnya natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tartat). Rasio *stoicheometric* optimal asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk gas diketahui dengan rasio 0,76 : 1 (Garg *et al.*, 2008), dalam hal ini sistem karbon dioksida dilepaskan dan menyebabkan formulasi untuk mengapung di lambung. Pendekatan lain dan bahan-bahan yang dapat membentuk gas adalah campuran dari natrium alginat dan natrium bikarbonat, beberapa sistem *floating* dengan bentuk dosis yang menghasilkan gas (karbon dioksida) ketika ditelan. Kesulitan utama dari formulasi adalah menemukan komposisi yang baik antara *elastisitas*, *plastisitas* dan *permeabilitas* polimer.

b. Sistem penghantaran obat *floating non effervescent*

Sistem penghantaran obat *floating non effervescent* yang biasanya dibuat dari bahan pembentuk gel atau selulosa *swellable hydrocolloids*, polisakarida atau matriks pembentuk polimer seperti *polyacrylate*, *polikarbonat*, *polystyrene* dan *polymethacrylate*. Salah satu pendekatannya, pencampuran obat dengan gel membentuk hidrokoloid yang dapat kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral dan mempertahankan integritas bentuk relatif dan kerapatan massa lebih kecil dari dalam lambung. Eksipien yang digunakan paling sering pada sistem ini meliputi *hidroksipropil metilselulosa (HPMC)* *polyacrylates*, *polivinil asetat*, *carbopol*, *agar*, *natrium alginat*, *kalsium klorida*, *polietilen oksida* dan *polikarbonat* (Garg *et al.*, 2008).

#### 2.4 Sistem penghantaran *mucoadhesive* atau *bioadhesive*

Sistem penghantaran obat *bioadhesive* digunakan sebagai sistem penghantaran obat untuk meningkatkan penyerapan obat secara spesifik. Polimer *bioadhesive* digunakan sehingga dapat melekat di permukaan epitel lambung, sehingga dapat

meningkatkan perpanjangan retensi lambung. Dasar adhesi dalam dosis yang dapat melekat pada permukaan mukosa oleh berbagai mekanisme. Mekanismenya adalah :

- a. Teori pembasahan, yang berdasarkan pada kemampuan polimer *bioadhesive* untuk menyebar dan memperkuat kontak dengan lapisan mukosa.
- b. Teori difusi, dimana belitan fisik dari lapisan musin, atau interpenetrasi lapisan musin ke dalam struktur berpori dari substrat polimer.
- c. Teori absorpsi, menunjukkan bahwa bioadhesi terjadi karena gaya sekunder seperti kekuatan *Vander Waals* dan ikatan hidrogen.
- d. Teori elektron, dimana terjadi tarik menarik gaya *elektrostatik* antara jaringan musin *glikoprotein* dan bahan *bioadhesive* (Huang *et al.*, 2000).

Pendekatan lain untuk meningkatkan waktu tinggal lambung dari bentuk sediaan adalah mengikat sediaan pada mukosa lambung atau permukaan sel epitel. Para ilmuwan mempelajari spektrum yang luas dari polimer untuk karakteristik *bioadhesive*. Polimer anionik mempunyai kemampuan pengikatan lebih baik daripada polimer kation. Mekanisme *adhesi* dalam sistem *bioadhesive*, pembentukan elektrostatik dan ikatan hidrogen pada batas polimer lebih cepat.

Sistem ini *bioadhesive* tampaknya tidak menjadi solusi yang layak dalam pembentukan ikatan yang dicegah oleh kondisi asam dan cairan yang terdapat dalam lambung. Tingginya produksi cairan lambung akan menambah kesulitan dalam mempertahankan sistem *bioadhesive* di lambung. Tablet *mucoadhesive*, secara umum memiliki potensi untuk digunakan sebagai pelepasan obat terkontrol, tetapi sifat *mucoadhesive* untuk tablet memiliki keuntungan tambahan, misalnya penyerapan yang lebih efisien dan meningkatkan bioavailabilitas obat karena permukaan yang tinggi terhadap rasio volume, kontak yang lebih lama dengan cairan lambung. Tablet *mucoadhesive* dapat disesuaikan untuk mematuhi setiap jaringan mukosa termasuk yang ditemukan di dalam lambung, sehingga dapat berefek lokal serta pelepasan obat terkendali secara sistemik. Penerapan tablet *mucoadhesive* pada jaringan epitel mukosa lambung digunakan untuk pemberian obat untuk efek lokal. Tablet *mucoadhesive* secara luas digunakan karena dapat melepaskan obat untuk periode

yang lama, mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien (Tangri *et al.*, 2011).

Keuntungan sistem penghantaran obat *mucoadhesive* oral yaitu:

1. Memperpanjang waktu tinggal dari dosis pada tempat penyerapan, sehingga meningkatkan bioavailabilitas.
2. Aksesibilitas yang sangat baik, reaksi onset cepat.
3. Penyerapan cepat karena tingkat supply darah besar dan aliran darah baik.
4. Obat dilindungi dari degradasi dalam lingkungan asam di saluran pencernaan.
5. Peningkatan kepatuhan pasien.

Kekurangan sistem penghantaran obat *mucoadhesive* oral yaitu :

- a. Terjadinya efek *ulcer* lokal karena kontak lama obat bersifat *ulcerogenic*.
- b. Salah satu keterbatasan utama dalam pengembangan penghantaran mukosa oral adalah kurangnya model yang baik untuk skrining *in vitro* dalam mengidentifikasi obat yang cocok untuk pemberian obat.
- c. Penerimaan pasien dalam hal rasa, iritasi dan mulut merasa harus diperiksa (Tangri *et al.*, 2011).

## 2.5 Tinjauan Tablet dan metode cetak langsung

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, tablet dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan cara memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk, dan penandaan permukaan bergantung pada desain cetakan. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet bergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak bergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (Depkes RI, 1995).



Cara pembuatan tablet dibagi menjadi 3 cara yaitu granulasi basah, granulasi kering (mesin rol/mesin *slug*), dan kempa langsung. Tujuan granulasi basah dan kering adalah untuk meningkatkan aliran campuran dan atau kemampuan kempa. Granulasi basah, dilakukan dengan cara mencampurkan zat aktif, zat pengisi, dan zat penghancur sampai homogen, kemudian dibasahi dengan larutan pengikat, jika perlu ditambahkan bahan pewarna. Setelah itu diayak menjadi granul, dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40–50 °C (tidak lebih dari 60 °C). Setelah kering diayak lagi untuk memperoleh granul dengan ukuran yang diperlukan dan ditambahkan bahan pelicin (lubrikan) kemudian dicetak menjadi tablet dengan mesin tablet. Cara granulasi basah menghasilkan tablet yang lebih baik dan dapat disimpan lebih lama dibandingkan cara granulasi kering (Syamsuni, 2006).

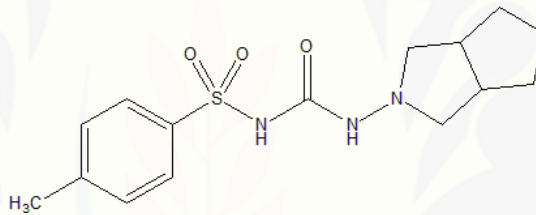
Granulasi kering / *slugging* / *precompression* dilakukan dengan cara mencampurkan zat aktif, zat pengisi, dan zat penghancur. Jika perlu ditambahkan zat pengikat dan zat pelicin hingga menjadi massa serbuk yang homogen, kemudian dikempa cetak pada tekanan tinggi, sehingga menjadi tablet besar (*slug*) yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Akhirnya dikempa cetak lagi sesuai ukuran tablet yang diinginkan. (Syamsuni, 2006).

Metode cetak langsung merupakan metode pencetakan tablet secara langsung dari bahan-bahan 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 bagus, kompresibilitas tinggi, kelembaban rendah, dapat dicetak dengan kecepatan tinggi serta memiliki distribusi ukuran partikel yang konsisten, agar dapat bercampur homogen dengan bahan aktif sehingga menghindari terjadinya segregasi. Proses yang dilakukan pada metode cetak langsung yaitu pencampuran serbuk dan pencetakan tablet (Aulton, 2002).

Tujuan dari sistem *sustained release* adalah untuk membuat bentuk sediaan yang menyenangkan, dapat diberikan secara tunggal sehingga pelepasan obat stabil. Kelebihan–kelebihannya antara lain :

- a. Mampu mengurangi adanya efek samping.
- b. Meningkatkan kepatuhan pasien.
- c. Aktivitas obat diperpanjang di siang dan malam hari.
- d. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
- e. Mengurangi biaya obat pasien karena dosis yang digunakan lebih sedikit (Gunawan, 2007).

## 2.6 *Gliclazide*



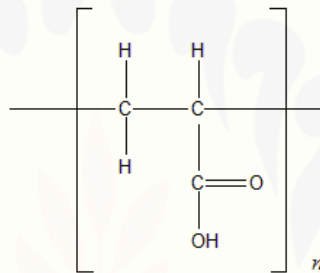
Gambar 2.3 : Struktur kimia *Gliclazide* (Vishal, 2013)

*Gliclazide*, 1-(3- azabicyclo (3.3.0) Oct - 3 - yl) -3- ptolylsulphonylurea adalah agen hipoglikemik oral yang digunakan dalam terapi *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM). *Gliclazide* merupakan agen hipoglikemik oral *sulfonylurea* generasi kedua, telah menunjukkan aksi langsung pada pankreas, dan merangsang sekresi insulin. Efek yang ditimbulkan oleh interaksi obat dengan permukaan sel reseptor sel  $\beta$  pankreas yaitu mengurangi konduktansi dari ATP sensitif channel  $K^+$ . Tingkat penyerapan *gliclazide* dari saluran pencernaan lambat dan variabel. Lambatnya penyerapan obat biasanya berasal dari kelarutan obat yang rendah dari formulasi atau permeabilitas obat yang rendah ketika melewati membran *gastrointestinal*. *Gliclazide* praktis tidak larut dalam media asam dan kelarutan meningkat sehingga pH menjadi lebih alkali. *Gliclazide* merupakan obat dari kelas II klasifikasi biofarmasetik, laju disolusi obat adalah langkah pengendalian dalam

penyerapan obat. Tingkat disolusi *gliclazide* tergantung pada waktu pengosongan lambung (Vishal, 2013).

Obat-obat dari golongan *sulfonylurea* generasi kedua umumnya potensi hipoglikemiknya hampir 100x lebih besar daripada generasi I. Waktu paruhnya pendek yaitu hanya 3-5 jam, akan tetapi efek hipoglikemiknya berlangsung 12-24 jam, sehingga sering diberikan 1 kali sehari (Gunawan, 2007).

## 2.7 Carbopol



Gambar 2.4 : Struktur kimia *Carbopol* (Rowe *et al.*, 2009)

*Carbopol* atau karbomer adalah polimer sintesis dengan berat molekul tinggi dari asam akrilik yang berikatan silang baik dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaerythritol. *Carbopol* mengandung 52 % dan 68 % asam karboksilat (COOH) yang dihitung pada basis kering. *Carbopol* berfungsi sebagai bahan *bioadhesive*, *controlled release agent*, agen pengemulsi, *stabilizer* emulsi, reologi *modifier*, agen penstabil, *suspending agent*, dan pengikat tablet. Berat molekul karbomer adalah  $7 \times 10^5$  sampai  $4 \times 10^9$  (Rowe *et al.*, 2009).

*Carbopol* merupakan salah satu polimer yang mempunyai kemampuan *mucoadhesive* yang baik. *Carbopol* 945P mempunyai kemampuan *mucoadhesive* terbesar dibandingkan dengan polimer lain dengan urutan sebagai berikut: *carbopol* > *hydroxyl propyl methyl cellulose* > *chitosan* > *xanthan gum* > *sodium alginate* > etil selulosa > *gum copal* > *gum dammar* > *gelatine* (Bagul *et al.*, 2009). Berdasarkan urutan kemampuan *mucoadhesive* tersebut *carbopol* memiliki kekuatan

*mucoadhesive* terbesar diharapkan dapat lebih lama berkontak dengan membran mukosa sehingga sediaan menjadi lebih lama tertinggal di lambung.

*Carbopol* secara langsung dapat mempengaruhi sifat fisik sediaan. Semakin banyak jumlah *carbopol* yang digunakan dalam suatu formula, maka semakin tinggi pula kekerasan tablet yang dihasilkan. Semakin tinggi nilai kekerasan yang dihasilkan maka nilai kerapuhan tablet juga lebih rendah pula. Kekerasan tablet yang tinggi disebabkan oleh viskositas yang tinggi dari *carbopol* sehingga ikatan antar partikel yang dihasilkan semakin kuat. Secara umum, tablet yang menggunakan *carbopol* sebagai polimer memberikan sifat fisik tablet yang baik dan memenuhi persyaratan (Sofiah *et al.*, 2007).

## 2.8 Hidroksipropilmetil selulosa (HPMC)

Hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik dan kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, mengandung gugus metoksi 19,0-24,0 %. HPMC bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi. HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloidal yang viskus, tak larut dalam alkohol, eter dan kloroform, tetapi larut dalam campuran metil alkohol dan metilen klorida (Rowe *et al.*, 2009). HPMC merupakan campuran dari alkil hidroksialkil selulosa eter yang terdiri dari gugus metoksi dan hidroksipropil. Substitusi dari gugus-gugus tersebut menyebabkan perbedaan sifat fisika kimia seperti kecepatan dan lamanya proses hidrasi, biodegradasi, aktivitas permukaan dan sifat kekenyalannya (Anwar, 2012).

Metolose merupakan nama paten dari *Hydroxy Propyl Methyl Celulose* (HPMC) yang disebut dengan nama *Hypromelose*. Metolose merupakan selulosa yang larut air, senyawa ini berisi *substituent* metoksil dan hidroksipropil pada rantai cincin  $\beta$ -*o*-glucopyranosil yang membuat senyawa ini resisten terhadap perubahan pH atau kandungan ionik medium disolusi. Metolose memiliki bermacam jenis yang dibedakan berdasarkan perbedaan viskositas, kelarutannya dalam air dan perbandingan jumlah gugus metoksi dan hidroksipropil (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC digunakan sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet. HPMC juga memiliki tiga kategori viskositas yaitu viskositas rendah, sedang dan tinggi. Pada konsentrasi 2–5 % digunakan sebagai bahan pengikat, baik dalam formulasi tablet cara cetak langsung yang ditambahkan dalam bentuk serbuk, maupun pada cara granulasi basah digunakan dalam bentuk dispersi cair. HPMC yang memiliki viskositas tinggi digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat atau lepas terkontrol pada konsentrasi 10–80 % (Anwar, 2012).

HPMC menunjukkan kemampuan *floating* yang lebih baik pada viskositas yang tinggi dibandingkan dengan analognya dengan viskositas yang rendah. Penambahan bahan hidrofobik, seperti magnesium stearat, secara signifikan dapat memperbaiki kemampuan *floatingnya*. HPMC merupakan polimer yang baik untuk sistem *floating* (Li *et al.*, 2005).

## 2.9 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu metode rasional untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara obyektif efek dari besaran yang berpengaruh terhadap kualitas suatu produk. Model ini dapat digunakan dalam percobaan untuk mengoptimalkan reseptur, seperti misalnya pengujian kesesuaian suatu bahan penolong (bahan pengisi, bahan pengatur aliran, bahan penghancur dan sebagainya) untuk tabletasi, pengaruhnya diramalkan terhadap sifat–sifat penting dari teknologi farmasetik seperti kekerasan mekanik, kehancuran atau pembebasan obat dari sediaannya (misalnya tablet).

Sebagai contoh selanjutnya adalah pengujian pengaruh faktor–faktor lingkungan, seperti udara, cahaya, suhu, dan sebagainya terhadap stabilitas sediaan obat. Perbedaannya terhadap perangkat percobaan klasik untuk masing–masing rangkaian percobaan hanya satu parameter yang diperbolehkan untuk diubah. Sehingga, penataan efek yang jelas terhadap besaran yang berpengaruh terjamin, sedangkan perencanaan percobaan faktorial tidak hanya memungkinkan kelangsungan yang lebih efektif melalui pengurangan jumlah percobaan yang

diperlukan, namun juga dikenalnya antaraksi diantara faktor–faktor itu sendiri (Voight, 1995).

Istilah–istilah dalam desain faktorial adalah sebagai berikut :

- a. Faktor, yaitu setiap besaran yang mempengaruhi harga kebutuhan produk. Dibedakan menjadi faktor kuantitatif, misalnya jumlah bahan penolong, suhu, kelembaban dan sebagainya dan faktor kualitatif seperti cara pembuatan, pengemasan, bahan penolong yang berlainan.
- b. Tingkat: Dibedakan antara faktor tingkat atas dan bawah. Pada faktor kuantitatif harga–harga numerik yang lebih besar berada pada tingkat atas, sedangkan faktor kualitatif penataannya berlangsung sembarang
- c. Efek: efek adalah intensitas pengaruh sebuah faktor terhadap harga keperluan sebuah produk.
- d. Antaraksi, dalam hal ini dimaksudkan dengan kerja super aditif dari dua atau lebih faktor (Voight, 1995).

Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut :

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

- Y = respon 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

Istilah khusus yang sering digunakan dalam desain faktorial yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Desain faktorial dua aras berarti terdapat dua faktor (misalnya A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras rendah dan aras tinggi. Pada formulasi suatu tablet dapat mengandung lebih dari satu jenis bahan penyusun, sehingga memprediksi sifat-sifat campuran bahan dengan sifat masing-masing bahan dapat menjadi hal yang sangat penting dan menarik. Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Voight, 1995).

Metode desain faktorial juga dapat mengetahui adanya interaksi yang terjadi. Nilai interaksi dapat dihitung dengan cara mengurangkan rata-rata respon pada aras tinggi dengan rata-rata respon pada aras rendah. Selain dengan cara ini, dapat pula membuat grafik hubungan respon dan aras faktor. Jika kurva menunjukkan garis sejajar, maka dapat dikatakan tidak ada interaksi antar faktor dalam menentukan respon. Jika kurva menunjukkan garis tidak sejajar atau berpotongan, maka dapat dikatakan ada interaksi antar faktor dalam menentukan respon (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).



## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium dan selanjutnya akan dioptimasi menggunakan metode desain faktorial. Tahap–tahap yang akan dilakukan dalam penelitian yaitu: 1. Pembuatan campuran serbuk; 2. Pencetakan tablet; 3. Pengujian tablet; 4. Pengujian kemampuan mengapung dan kekuatan *mucoadhesive*; 5. Pengujian pelepasan *gliclazide* dari tablet matrik; 6. Analisis data; 7. Penentuan formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan bahan

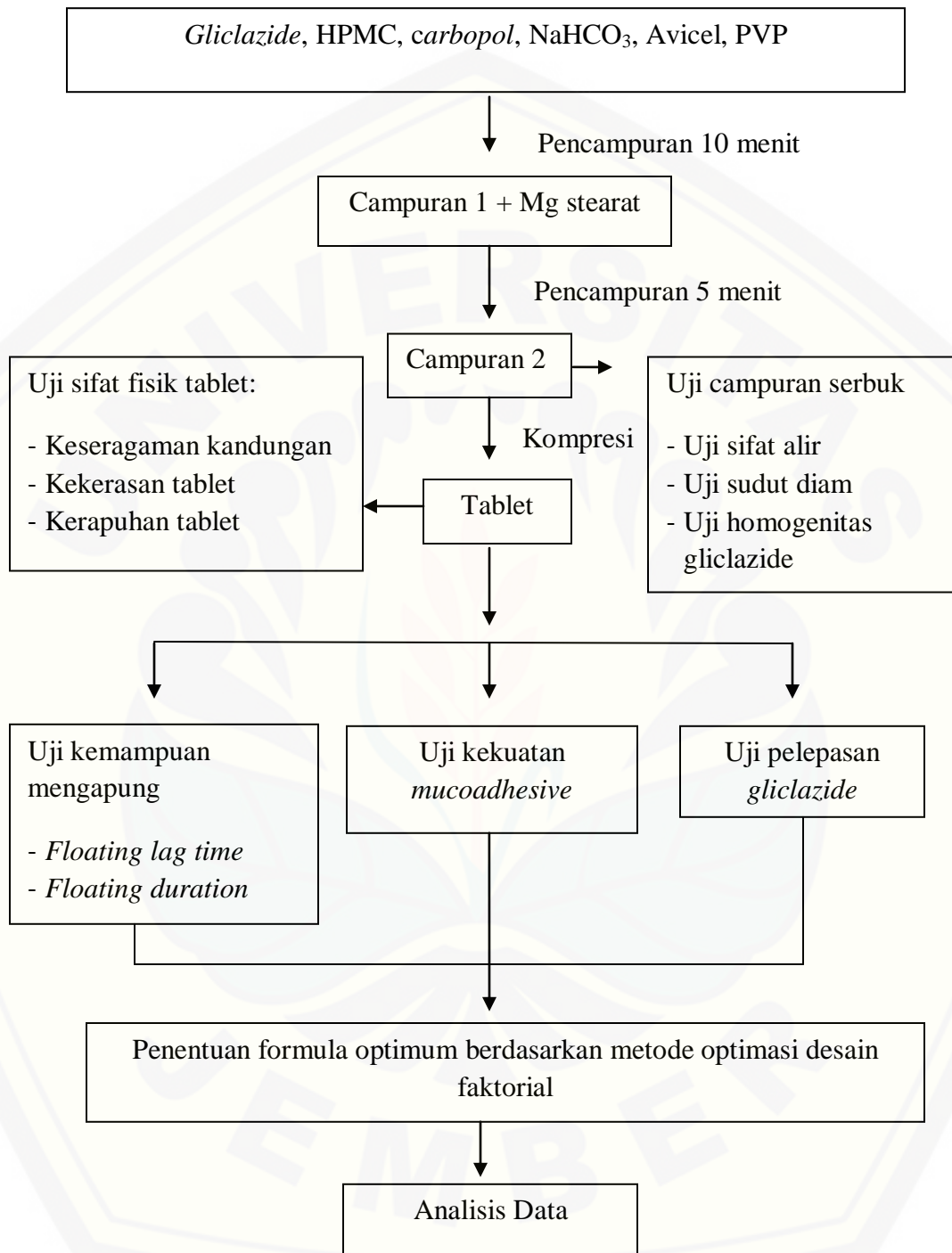
#### 3.2.1 Alat

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 *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, U.K), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet *single punch* (*Healthy*), alat uji sifat alir bentuk corong (*Pharmeq*), alat uji kekerasan tablet (*Stokes-Monsanto*), mortir dan stamper, alat-alat gelas, stopwatch, serta *software* pengolah data (*Microsoft Office Excel 2007*, *Design Expert 9.04 versi trial*).

#### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *gliclazide* (diperoleh dari P.T. Dexa Medica), *Carbopol* (Brataco Chemica), HPMC (Brataco Chemica), natrium bikarbonat, avicel (Brataco Chemica), magnesium stearat (Brataco Chemica), PVP, KCl, HCl 12 N, metanol, aquadestilata dan lambung kelinci jantan lokal dewasa umur 7-8 bulan dengan berat 1,5-2 kg.





Gambar 3.1. Skema langkah kerja penelitian

### 3.3 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan Juli 2014 - April 2015.

### 3.4 Prosedur penelitian

#### 3.4.1 Penentuan dosis *gliclazide*

*Gliclazide* memiliki waktu paruh ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) 10 jam dengan konsentrasi plasma puncak 4-6 jam dengan nilai bioavailabilitas (F) 0,97 (Nguyen *et al.*,2014), dan nilai volume distribusi (Vd) 19 L. Dengan berat badan rata-rata orang Indonesia adalah 60 kg. Maka dosis *gliclazide* yang dibutuhkan untuk dosis pen jagaan selama 12 jam adalah sebagai berikut:

$$Vd = 19 \text{ L} = 19000 \text{ mL}$$

$$K = 0,693/t_{\frac{1}{2}} \\ = 0,693/10 = 0,0693$$

$$\text{Dosis} = (Cp \times Vd \times K \times \tau) : F \\ = (1,84 \mu\text{g/mL} \times 19000 \text{ mL} \times 0,0693 \times 12) : 0,97 \\ = 29971 \mu\text{g} \approx 29,971 \text{ mg} \approx 30 \text{ mg}$$

#### 3.4.2 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat *gliclazide* yang dirancang untuk tetap tinggal dalam lambung selama 12 jam. Penelitian menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X. Variabel bebas  $X_A$  adalah jumlah polimer HPMC dan  $X_B$  adalah jumlah polimer *Carbopol*. Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.1, sedangkan variabel terikat  $Y_1$  adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*),  $Y_2$  adalah durasi mengapung tablet (*floating duration time*),  $Y_3$  adalah kekuatan *mucoadhesive*,  $Y_4$  adalah efisiensi disolusi pada menit ke-720 ( $DE_{720}$ ). Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada

Tabel 3.2. Rancangan formula yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Chowdary dan S. Areefulla Hussainy, (2012) yang menggunakan HPMC dan *carbopol* dalam formulasi tablet *floating gliclazide*. Susunan formula secara keseluruhan F1–F4 dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras tinggi (+ 1)	Aras rendah (- 1)
HPMC	160 mg	135 mg
<i>Carbopol</i>	90 mg	70 mg

Formula dibuat dengan mengaplikasikan metode desain faktorial memiliki dua faktor yaitu HPMC sebagai faktor A dan *carbopol* sebagai faktor B. Kedua faktor ini kemudian ditentukan interaksinya yaitu interaksi dari aras tinggi dan aras rendah dari masing-masing faktor.

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B ( <i>Carbopol</i> )	Interaksi A & B
( 1 )	-1	-1	+1
A	+ 1	-1	-1
B	-1	+ 1	-1
AB	+ 1	+ 1	+1

Susunan formula penelitian yang paling penting adalah kombinasi dari dua polimer yang akan dioptimasi yaitu *carbopol* dan HPMC. Penelitian dilakukan dengan empat formula sesuai dengan metode desain faktorial  $2^n$ . Keberadaan *gas generating agent* yaitu natrium bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) juga menjadi faktor penting untuk tercapainya sistem *floating* yang memenuhi syarat.

Tabel 3.3 Susunan formula

Bahan	Fungsi	Formula (mg)			
		(1)	A	B	AB
<i>Gliclazide</i>	Bahan aktif	30	30	30	30
HPMC	Polimer <i>floating</i>	135	160	135	160
<i>Carbopol</i>	Polimer <i>mucoadhesive</i>	70	70	90	90
NaHCO <sub>3</sub>	<i>Gas generating agent</i>	40	40	40	40
Avicel	Bahan pengisi	105	80	85	60
Mg Stearat	Bahan pelincir	8	8	8	8
PVP	Bahan pengikat	12	12	12	12
Berat tablet ( mg )		400	400	400	400

#### 3.4.3 Pembuatan Campuran Serbuk

Proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung diawali dengan pembuatan campuran serbuk yang dilakukan dengan cara sebagai berikut: *gliclazide*, HPMC, *carbopol*, natrium bikarbonat, avicel, dan PVP dicampur dan dihomogenkan dengan menggunakan mortar selama 10 menit. Campuran kemudian ditambahkan Mg stearat ke dalam campuran, dan dihomogenkan selama 5 menit.

#### 3.4.4 Evaluasi Campuran Serbuk

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

Ditimbang 100 g campuran serbuk, dimasukkan pada corong yang dasarnya masih tertutup, penutup dasar corong dibuka dan alat pencatat waktu dijalankan. Pencatatan waktu dihentikan pada saat semua serbuk telah melewati corong. Diukur tinggi campuran serbuk (h) dan jari-jari (r) campuran serbuk. Dihitung tangen sudut diam dengan membagi h dengan r, kemudian dapat ditentukan sudut diam campuran serbuk. Kecepatan alir diperoleh dengan membagi banyaknya campuran serbuk dengan waktu alir. Replikasi pengujian sifat alir campuran serbuk dilakukan sebanyak tiga kali. Sifat alir dipersyaratkan dengan sudut diam tidak lebih dari 30° (Lachman *et al.*, 1994). Sedangkan kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik per 100 g (Fudholi, 1983). Kriteria sifat alir dapat dilihat pada tabel 3.4.

$$\text{Sudut diam} = \text{tg } \alpha = \frac{\text{Tinggi campuran serbuk (h)}}{\text{Jari-jari campuran serbuk (r)}} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Berat campuran serbuk (gram)}}{\text{Waktu mengalir (detik)}} \dots\dots\dots (2)$$

Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir (Lachman dan Lieberman, 1994)

Sudut diam	Sifat alir
$\leq 30^\circ$	Sangat baik
$30^\circ - 40^\circ$	Baik
$40^\circ - 50^\circ$	Agak baik
$\geq 50^\circ$	Buruk

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

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

Laju alir (g/detik)	Sifat alir
$>10$	Baik sekali
4-10	Baik
1,6-4	Agak baik
$<1,6$	Jelek

#### b. Penetapan Homogenitas *gliclazide* dalam Campuran Serbuk

##### 1) Pembuatan Dapar HCl 0,1 N pH 1,2

Media disolusi yang digunakan adalah dapar HCl pH 1,2 yang dibuat dengan cara yaitu: diukur 50,0 mL KCl 0,2 M dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 mL, kemudian ditambahkan 85,0 mL larutan HCl 0,2 M dikocok sampai homogen, kemudian ditambahkan aquadestilata hingga tanda batas (USP 30, 2007). Larutan 0,2 M KCl dibuat dengan cara menimbang 14,91 g serbuk KCl dan dimasukkan dalam labu ukur 1000,0 mL, kemudian dilarutkan dengan aquadest dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas, selanjutnya dikocok sampai homogen.

##### 2) Penentuan panjang gelombang maksimum

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

dikocok sampai homogen. Larutan baku induk dipipet 15 mL dan ditempatkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan larutan dapar HCl 1,2 sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung *gliclazide* 15 ppm dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Rentang serapan yang dipilih yaitu 0,2-0,8 karena pada rentang tersebut dapat memberikan kesalahan analisis yang dapat diterima (0,5-1,0%) (Mulja dan Suharman, 1995).

### 3) Pembuatan larutan baku kerja *gliclazide*

Larutan baku induk (500 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi, 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 dengan cara memplotkan serapan dengan konsentrasi.

### 4) Penentuan homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk

Sejumlah campuran serbuk yang mengandung  $\pm 30,0$  mg *gliclazide* dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL kemudian dilarutkan dengan metanol 20 ml dan dihomogenkan selama 5 menit. Larutan dapar HCl 1,2 ditambahkan sampai tanda pada labu ukur. Larutan disaring dengan kertas saring dan larutan dipipet sebanyak 5,0 mL kemudian ditambahkan dengan dapar HCl 1,2 hingga volume 100,0 mL. Larutan ini mengandung *gliclazide*  $\pm 15$   $\mu\text{g/mL}$  (15 ppm). Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari proses penentuan panjang gelombang maksimum. Dihitung kadar *gliclazide* dengan menggunakan kurva baku *gliclazide*. Replikasi dilakukan sebanyak lima kali. Pengambilan sampel dilakukan pada lima tempat yang berbeda. Serbuk dinyatakan homogen apabila memiliki nilai  $\text{CV} < 6,0\%$  (Depkes RI, 1995).

$$\text{CV} = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan: CV = Koefisien Variasi  
SD = Standar Deviasi

$\bar{X}$  = Rata-rata kandungan

#### 3.4.5 Pencetakan tablet

Campuran serbuk masing-masing formula kemudian dikompresi menjadi tablet matrik dengan metode cetak langsung menggunakan pencetak tablet *single punch*. Tablet dicetak dengan bobot masing-masing 400 mg dan kekerasan tablet untuk tablet lepas lambat dikendalikan sebesar 10-20 kg (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

#### 3.4.6 Evaluasi Tablet

##### a. Pengujian Kekerasan Tablet

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

##### b. Pengujian Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengan cara sebagai berikut : diambil 20 tablet dan 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 dan ditimbang lagi beratnya ( $W_2$ ), kemudian dihitung % kerapuhannya. Dilakukan replikasi pengujian kerapuhan sebanyak tiga kali. Persyaratan kehilangan bobot yang diperbolehkan adalah  $\leq 1\%$  (USP 30, 2007).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \% \quad \dots\dots\dots(4)$$

### c. Pengujian Keseragaman Kandungan 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 masing-masing 10 tablet dari hasil penetapan kadar dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen, dengan cara sebagai berikut: sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang hingga mengandung  $\pm 30,0$  mg *gliclazide*, dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dengan metanol 20 ml dan dihomogenkan selama 5 menit. Larutan dapar HCl 1,2 ditambahkan sampai tanda pada labu ukur. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring. Sebanyak 5,0 mL larutan dipipet dan ditambah dengan dapar HCl 1,2 hingga volume 100,0 mL. Larutan ini mengandung *gliclazide*  $\pm 15$   $\mu\text{g/mL}$  (15 ppm). Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari proses penentuan panjang gelombang maksimum. Kadar *gliclazide* diperoleh dengan memasukkan data serapan kedalam kurva baku. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing 10 tablet yang ditetapkan dengan cara keragaman kandungan antara 85% -115% dari yang tertera pada etiket, dihitung nilai CV perolehan kembali. Nilai CV yang dipersyaratkan adalah  $< 6,0\%$  (Depkes RI, 1995).

### d. Evaluasi Kemampuan Mengapung Secara *In Vitro*

Kemampuan mengapung tablet ditentukan dengan pengukuran *floating lag time* dan *floating duration time*. Prosedur penentuan dilakukan sebagai berikut: satu buah tablet dimasukkan dalam beaker berisi larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 100 mL dengan suhu pengujian  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$  (Khan *et al.*, 2011). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung menuju permukaan dihitung sebagai *floating lag time* dan waktu total mengapung tablet dihitung sebagai *floating duration time*. Pengujian dilakukan dengan replikasi 6 tablet pada tiap formula (Fouladi dan Mortazavi, 2012).



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

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyser (TAXT plus, Stable Micro Systems, UK)* dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung kemudian dipotong menjadi bagian kecil berukuran 2x2 cm dan diletakkan menggunakan penjepit pada bagian *holder*. Potongan lambung kemudian dibenamkan ke dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan suhu dijaga pada 37°C. Tablet uji kemudian diletakkan pada *probe* (*probe* berbentuk silinder yang terbuat dari *stainless steel* dengan diameter 10 mm) menggunakan perekat dua sisi. *Probe* kemudian diatur dengan kecepatan rendah 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan jaringan mukosa. Gaya konstan sebesar 500 g diaplikasikan selama 10 detik, setelah itu *probe* kemudian ditarik dengan kecepatan 10 mm/detik dengan jarak 10 mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk masing-masing formula (Mankala *et al.*,2011).

f. Pengujian pelepasan *gliclazide* dari tablet

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

Ditimbang sejumlah tertentu *gliclazide* (50 mg) kemudian dimasukkan labu ukur 500 mL, ditambahkan larutan dapar HCl 1,2 sebanyak 500 mL, dikocok sampai larut. Ditambahkan larutan dapar HCl 1,2 sampai garis tanda dan dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung  $\pm 100$  ppm *gliclazide*. Larutan baku induk dipipet 15 mL dan ditempatkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar HCl 1,2 sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung *gliclazide* 15 ppm dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Rentang serapan yang dipilih yaitu 0,2-0,8 karena pada rentang tersebut dapat memberikan kesalahan analisis yang dapat diterima (0,5-1,0%) (Mulja dan Suharman, 1995)

## 2. Pembuatan kurva baku *gliclazide* dalam larutan dapar

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

## 3. Pengujian Disolusi

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

### 3.4.7 Analisis Data

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

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

b. Analisis Kekuatan *Mucoadhesive*

Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan sebesar 50-100 g dengan harapan tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung.

c. Analisis Kinetika Pelepasan *gliclazide*

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

1) Analisis pelepasan order nol

Analisis kinetika pelepasan order nol dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = M_0 - K_0.t \dots\dots\dots(5)$$

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

2) Analisis kinetika pelepasan order satu

Analisis kinetika pelepasan order satu dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$\ln M = \ln M_0 - K_1.t \dots\dots\dots(6)$$

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

3) Analisis kinetika pelepasan model *Higuchi*

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

$$Q = K_s \sqrt{t} \dots\dots\dots(7)$$

Q adalah (100-M), Ks adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari model *Higuchi* dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap akar dari waktu.

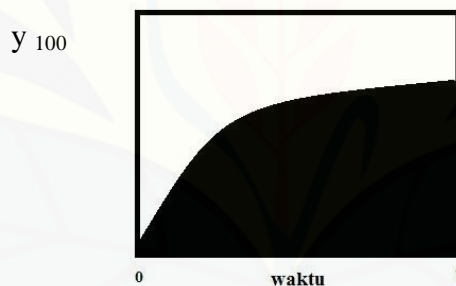
Dari persamaan yang diperoleh, persamaan dengan nilai  $r^2$  paling besar menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula (Reddy, 2013).

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

Efisiensi disolusi (DE) adalah luas daerah di bawah kurva disolusi dibagi luas persegi, yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu. Efisiensi disolusi dihitung pada menit ke-720 ( $DE_{720}$ ). Nilai  $DE_{720}$  dari *gliclazide* dipersyaratkan berada pada 45%-67,29%. DE dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% DE = \frac{\text{area dibawah h kurva pada waktu } t}{\text{area persegi pada waktu } t} \times 100 \% \dots\dots(9)$$

Keterangan: area persegi adalah area dari  $y_{100} \times t$

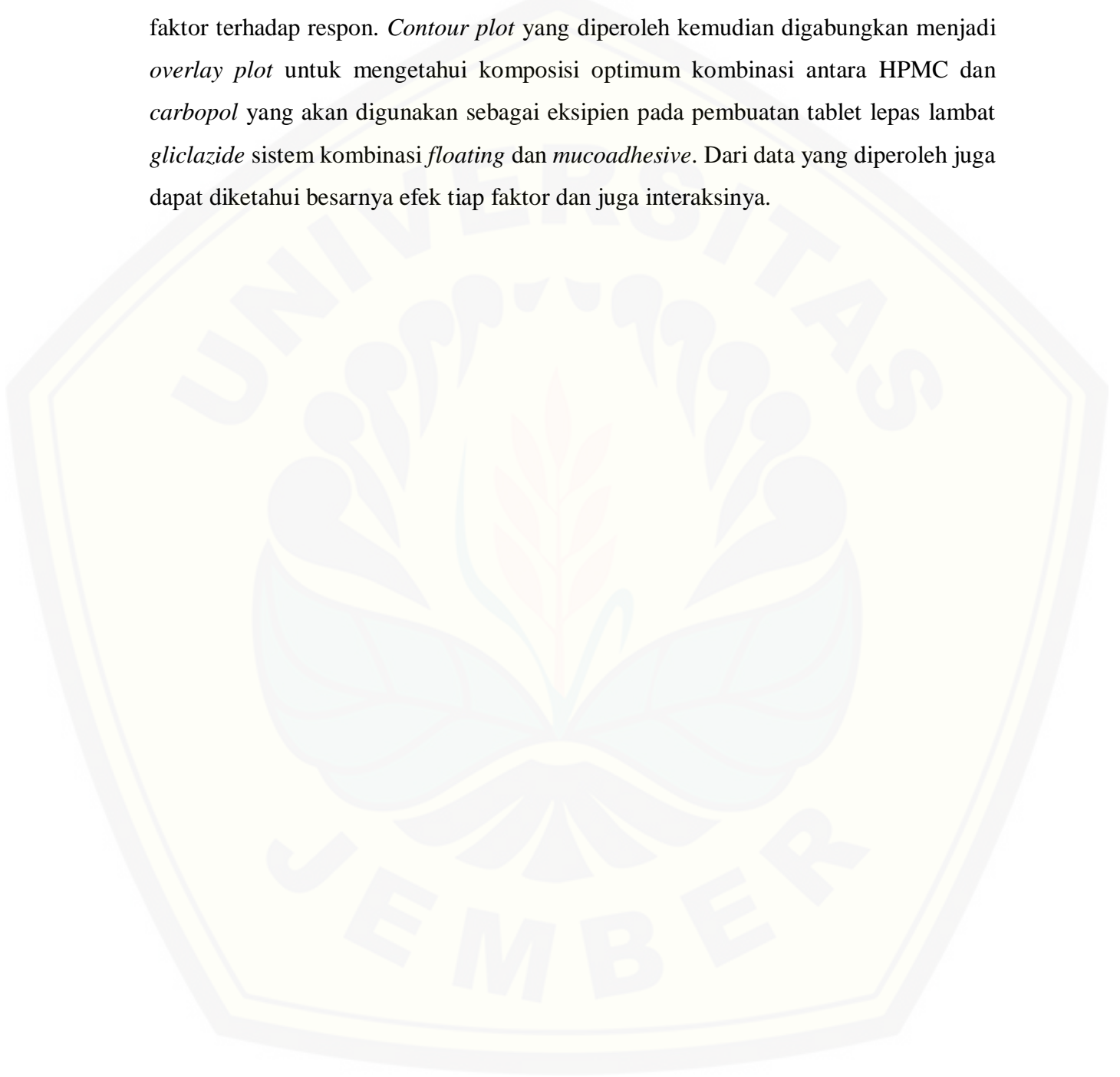


Gambar 3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan (Costa dan Lobo, 2001).

#### e. Analisis desain faktorial

Dari data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga persamaan umum menjadi  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{1,2}X_AX_B$  dan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan  $DE_{720}$ ). Berdasarkan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{1,2}X_AX_B$  dapat dihitung harga koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{1,2}$ . Hasil perhitungan yang diperoleh menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *design expert*. Pembuatan *contour plot* meliputi

*floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE<sub>720</sub> tablet *gliclazide* sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon, efek kombinasi faktor terhadap respon. *Contour plot* yang diperoleh kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi antara HPMC dan *carbopol* yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat *gliclazide* sistem kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*. Dari data yang diperoleh juga dapat diketahui besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya.



## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk

Pembuatan campuran serbuk masing-masing formula (1), A, B, dan AB dilakukan untuk memperoleh campuran bahan yang homogen. Proses pembuatan campuran serbuk dilakukan dengan cara mencampur semua bahan kecuali magnesium stearat (Mg stearat) selama 10 menit. Setelah pencampuran selama 10 menit, dilakukan penambahan Mg stearat dan dicampur kembali selama 5 menit. Penambahan bahan pelincir bertujuan untuk melapisi campuran serbuk sehingga mengurangi gesekan dengan *hopper* dan meningkatkan sifat alirnya. Tujuan penambahan Mg stearat pada tahap akhir dan dilakukan pencampuran selama 5 menit adalah untuk menghindari terjadinya overmixing (Agoes, 2008a). Overmixing dapat menyebabkan struktur permukaan tablet seluruhnya bersifat hidrofobik dan juga dapat menghilangkan ikatan antara partikel selama proses kompaksi (Zuurman *et al*, 1998). Hal ini dapat menyebabkan penurunan laju pelepasan obat maupun penurunan kekuatan mekanik tablet secara signifikan (Aulton, 2002).

### 4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk

#### 4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir

Sifat alir suatu bahan atau campuran bahan berpengaruh terhadap keseragaman tablet, baik berupa keseragaman bobot maupun keseragaman kandungan bahan aktif. Pengujian sifat alir dilakukan menggunakan metode corong, dengan mengalirkan campuran serbuk kemudian ditentukan sudut diam dan waktu alirnya. Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk

Formula	Sudut diam	Sifat alir
(1)	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
A	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
B	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
AB	Tidak Terukur	Tidak Mengalir

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa semua campuran serbuk memiliki sifat alir yang jelek, hal ini terlihat dari campuran serbuk yang tidak mampu untuk mengalir melalui corong. Sifat alir yang jelek terjadi karena adanya gaya kohesi antar partikel dalam campuran serbuk yang besar sehingga menurunkan kemampuan alir campuran serbuk (Firmansyah *et al.*, 2007). Partikel dengan ukuran kecil cenderung memiliki gaya elektrostatis yang cukup besar sehingga dapat meningkatkan interaksi dan ikatan antar partikel dan akan menurunkan kemampuan mengalir campuran serbuk (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Sifat alir campuran serbuk juga dipengaruhi oleh sifat setiap bahan penyusun campuran seperti densitas, ukuran dan bentuk partikel (Aulton, 2002). Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan polimer dengan ukuran partikel yang kecil (*micronized*) sehingga cenderung memiliki gaya elektrostatis yang besar dan dapat meningkatkan friksi antara partikel HPMC dengan corong (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Hal ini akan menurunkan kemampuan mengalir dari campuran serbuk. *Carbopol* merupakan polimer dengan sifat *adhesive* yang baik serta bersifat higroskopis (Rowe *et al.*, 2009). Sifat *adhesive* suatu polimer cenderung untuk menyebabkan melekatnya partikel pada corong sehingga menurunkan sifat alir campuran serbuk. Sifat higroskopis *carbopol* juga menjadikan bahan ini cenderung menurunkan sifat alir. Semakin higroskopis suatu bahan, semakin mudah bahan tersebut menyerap uap air dari udara sehingga serbuk menjadi lebih lembab dan sulit mengalir. HPMC dan *carbopol* yang mempunyai sifat alir jelek sehingga tidak mampu untuk memberikan sifat alir yang baik pada campuran serbuk.

Sifat alir yang jelek menyebabkan kesulitan dalam proses pencetakan tablet secara cetak langsung, ketika tetap menggunakan metode cetak langsung maka keseragaman sediaan yang dihasilkan akan rendah. Salah satu cara yang dapat digunakan untuk memperbaiki sifat alir dari campuran serbuk adalah granulasi. Pada penelitian ini awalnya dilakukan granulasi basah sehingga keseragaman obat yang dihasilkan baik dan mudah untuk dicetak, akan tetapi pada saat proses pencampuran pembasah dengan campuran serbuk tidak terbentuk masa granul yang diinginkan dan

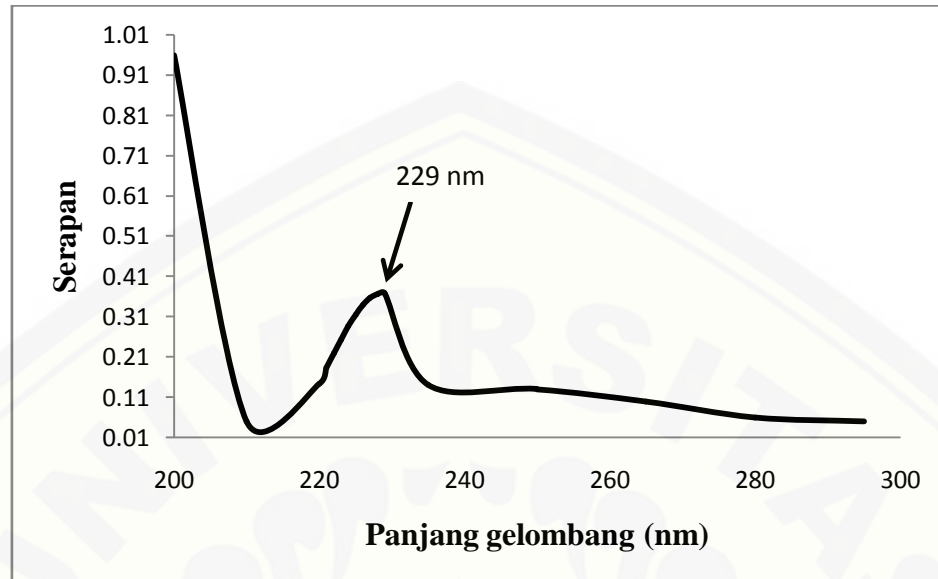
bahan–bahan tersebut berubah bentuk menjadi gumpalan–gumpalan yang keras. Hal ini, disebabkan oleh sifat dari *carbopol* yang higroskopis dan adanya inkompatibilitas dengan bahan lain yang belum tercantum pada literatur bahan tambahan dalam sediaan farmasi. Selain itu HPMC dan *carbopol* merupakan komponen tablet yang bersifat higroskopis setelah pengeringan sehingga dapat meningkatkan kelembaban granul. Kelembaban granul yang tinggi dapat mengganggu aliran granul ke dalam lubang cetakan dan mempengaruhi kualitas produk akhir. Granulasi kering juga tidak dapat dilakukan karena tidak adanya alat dan metode ini dapat meningkatkan waktu hancur tablet yang seharusnya dihindari dalam sediaan tablet lepas lambat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Berdasarkan pertimbangan tersebut, maka tablet dicetak langsung satu per satu menggunakan mesin tablet *single punch* untuk menjamin keseragaman sediaan yang dihasilkan.

#### 4.2.2 Hasil Pengujian Homogenitas *gliclazide* dalam Campuran Serbuk

##### a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum *gliclazide* dilakukan dengan membuat larutan *gliclazide* 15,15 ppm dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan metanol pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran menunjukkan serapan maksimum terletak pada panjang gelombang 229 nm seperti terlihat pada Gambar 4.1.

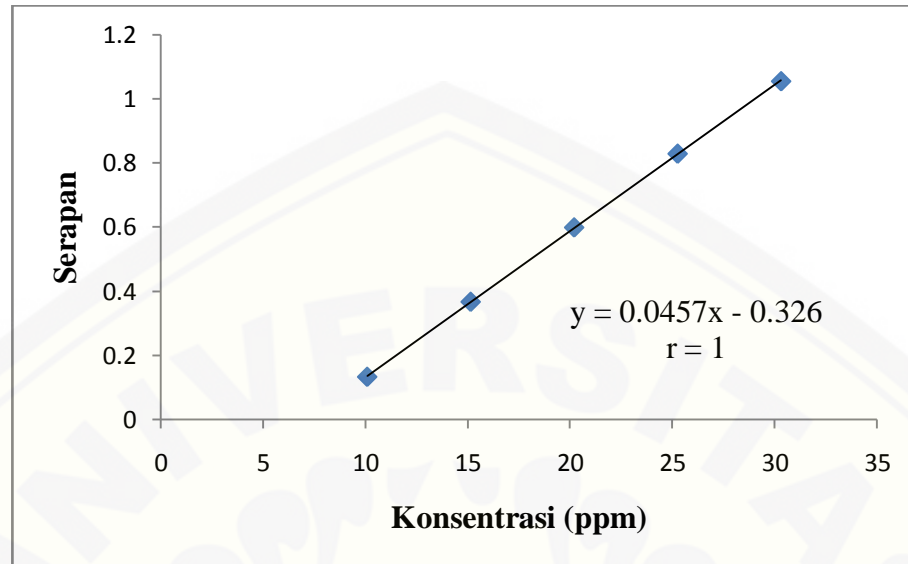




Gambar 4.1 Spektra serapan larutan *gliclazide* 15,15 ppm dalam larutan metanol dan dapar HCl 1,2

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku *gliclazide*

Kurva baku *gliclazide* dibuat dengan cara mengukur 5 seri konsentrasi larutan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum yaitu 229 nm. Seri konsentrasi yang dibuat adalah 10,10 ppm; 15,15 ppm; 20,20 ppm; 25,25 ppm; dan 30,30 ppm. Grafik hasil pembuatan kurva baku ditunjukkan pada Gambar 4.2, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran B.2. Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah  $y=0,0457x-0,326$  dengan harga  $r=1,000$ .



Gambar 4.2 Kurva baku *gliclazide* dengan pelarut dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan metanol

c. Hasil Pengujian Homogenitas *gliclazide* dalam Campuran Serbuk

Pengujian homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk bertujuan untuk mengetahui homogenitas bahan aktif dalam campuran serbuk. Hasil penentuan homogenitas campuran serbuk masing-masing formula ditunjukkan pada Tabel 4.2. selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran B.1.

Tabel 4.2 Hasil pengujian homogenitas *gliclazide* dalam campuran serbuk

Formula	Kadar bahan aktif (%)*	CV ( % )
(1)	102,29±2,12	2,08
A	103,26±2,64	2,55
B	101,79±1,33	1,31
AB	101,26±2,02	2,00

\*data disajikan sebagai rerata ± SD (n=5)

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan homogenitas menurut Farmakope Indonesia IV (1995), yaitu memiliki harga koefisien variasi (CV) di bawah 6,0%. Hal ini menunjukkan bahwa bahan aktif pada semua campuran serbuk masing-masing formula tercampur secara homogen.

### 4.3 Pencetakan Tablet

Pencetakan tablet masing-masing formula dilakukan dengan mesin cetak tablet *single punch*. Tablet dicetak satu persatu secara manual karena sifat alir campuran serbuk yang jelek. Tablet dicetak dengan berat 400 mg dan kekerasan antara 10-20 kg untuk sediaan lepas lambat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

### 4.4 Hasil Evaluasi Tablet

#### 4.4.1 Hasil Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet masing-masing formula diuji menggunakan alat Pharmeq *Stokes-Monsato Hardness Tester*. Masing-masing formula diambil 10 tablet secara acak untuk kemudian diuji. Hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.3, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.1. a.

Tabel 4.3 Hasil pengujian kekerasan tablet

Formula	Kekerasan tablet (kg) *
(1)	12,57 ± 0,53
A	11,50 ± 0,84
B	14,00 ± 1,00
AB	13,88 ± 0,64

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

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa semua formula memiliki kekerasan yang berada pada rentang persyaratan tablet lepas lambat yaitu 10-20 kg (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh sifat bahan dan kekuatan kempa (Aulton, 2002). Pada penelitian ini tablet dicetak secara manual satu per satu sehingga kekuatan kempa menjadi sulit dikontrol dan mengakibatkan kekerasan tablet yang bervariasi. Kekerasan tablet berpengaruh pada mutu fisik tablet secara langsung, yaitu semakin tinggi kekerasan maka cenderung semakin menurunkan kerapuhan tablet. Kekerasan tablet juga berpengaruh terhadap kemampuan mengapung tablet, semakin keras tablet akan meningkatkan *floating lag time*.

#### 4.4.2 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet diuji dengan menggunakan alat uji Pharmeq tipe TAB dengan jumlah tablet uji masing-masing formula adalah 20 tablet dan dilakukan

replikasi sebanyak 3 kali. Hasil uji kerapuhan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.4, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.1 b.

Tabel 4.4 Hasil pengujian kerapuhan tablet

Formula	Kerapuhan tablet (%) *
(1)	$0,28 \pm 0,07$
A	$0,28 \pm 0,07$
B	$0,20 \pm 0,07$
AB	$0,26 \pm 0,02$

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

Tabel 4.4 menunjukkan semua formula memiliki % kerapuhan di bawah 1 % dengan hasil dari terkecil ke terbesar menunjukkan formula  $B < AB < (1) = A$ . Hal ini menunjukkan bahwa *carbopol* dengan aras tinggi akan menurunkan kerapuhan tablet, terlihat dari kerapuhan formula B dan AB yang lebih kecil dibandingkan dengan formula (1) dan A yang mengandung *carbopol* aras rendah. *Carbopol* merupakan polimer yang memiliki kompresibilitas dan kemampuan mengikat yang baik sehingga akan membentuk matrik yang kompak dan tidak rapuh (Fayed, 2011).

Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekuatan kempa dan jenis polimer. Semakin besar kekuatan kempa cenderung menyebabkan kekerasan tablet meningkat dan menurunkan kerapuhan tablet. Jenis polimer yang digunakan juga mempengaruhi kerapuhan tablet. Polimer dengan kemampuan membentuk struktur yang kompak serta memiliki kemampuan sebagai pengikat seperti HPMC dan *carbopol*, akan menyebabkan tablet semakin keras dan kerapuhan tablet juga semakin menurun (Rowe *et al.*, 2009).

#### 4.4.3 Hasil Penentuan Keseragaman Sediaan Tablet

Penentuan keseragaman sediaan dilakukan sesuai dengan prosedur keseragaman kandungan tablet pada Farmakope Indonesia IV, yaitu dengan memilih kurang lebih 30 tablet dan menguji 10 tablet untuk ditetapkan kadarnya satu persatu. Apabila persyaratan CV tidak terpenuhi maka dilakukan uji 20 tablet tambahan. Pengujian keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar bahan aktif antar tablet. Tablet *gliclazide* harus mengandung tidak kurang dari 85,0%

dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 1995). Hasil pengujian keseragaman kandungan dapat dilihat pada Tabel 4.5, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.2.

#### 4.5 Hasil pengujian keseragaman sediaan tablet

Formula	Kadar bahan aktif (%)*	CV ( % )
(1)	99,22±5,80	5,85
A	103,59±3,34	3,22
B	105,14±4,48	4,26
AB	103,22±3,57	3,46

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

Hasil pengujian keseragaman kandungan tablet *gliclazide* memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia IV. Hal ini dapat dilihat dari kadar keempat formula berada dalam rentang 85%-110,0% dan memiliki CV di bawah 6,0% (Depkes RI, 1995).

#### 4.4.4 Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung

Kemampuan mengapung merupakan syarat untuk sediaan dengan sistem *floating*. Parameter kemampuan mengapung yang diuji adalah *floating lag time* dan *floating duration time*. Persyaratan *floating lag time* adalah antara 10-600 detik dan *floating duration time* adalah tidak kurang dari 12 jam menggunakan media uji dapar HCl 0,1 N pH 1,2 yang merupakan simulasi dari cairan lambung. Hasil evaluasi kemampuan mengapung ditunjukkan pada Tabel 4.6, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran D.1 dan D.3.

Tabel 4.6 Hasil kemampuan mengapung tablet

Formula	<i>Floating lag time</i> (detik)*	<i>Floating duration time</i> (jam)**
(1)	62,00±8,92	>12
A	164,50±14,75	>12
B	82,83±12,35	>12
AB	57,67±3,14	>12

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

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

Tabel 4.6 menunjukkan bahwa *floating lag time* dari keempat formula memenuhi persyaratan antara 10-600 detik, tercepat pada formula AB dengan rincian formula  $AB > (1) > B > A$ . Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa pada formula AB dengan penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* aras tinggi mempercepat *floating lag time*, hal ini merupakan pengaruh afinitas *carbopol* terhadap air yang menyebabkan penetrasi air ke dalam tablet sehingga tablet mengapung. Aras tinggi HPMC menyebabkan peningkatan kemampuan gel penghambat sehingga gas CO<sub>2</sub> terperangkap di dalam tablet (Prajapati *et al.*, 2008). *Floating duration time* keempat formula memenuhi persyaratan yang diinginkan, yaitu mampu mengapung tidak kurang dari 12 jam bahkan melebihi 12 jam. *Floating duration time* juga dipengaruhi oleh kemampuan gel penghambat untuk memerangkap gas CO<sub>2</sub> sehingga tablet tetap mengapung. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa penggunaan konsentrasi polimer aras tinggi HPMC maupun *carbopol* dapat mempercepat *floating lag time*.

Parameter *floating* dianalisis menggunakan software *Design Expert 9.04 versi trial*. Hasil analisis untuk respon kekuatan *floating lag time* didapatkan persamaan sebagai berikut:

*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

$$Y = 91,75 + 19,33*A - 21,50*B - 31,92*AB$$

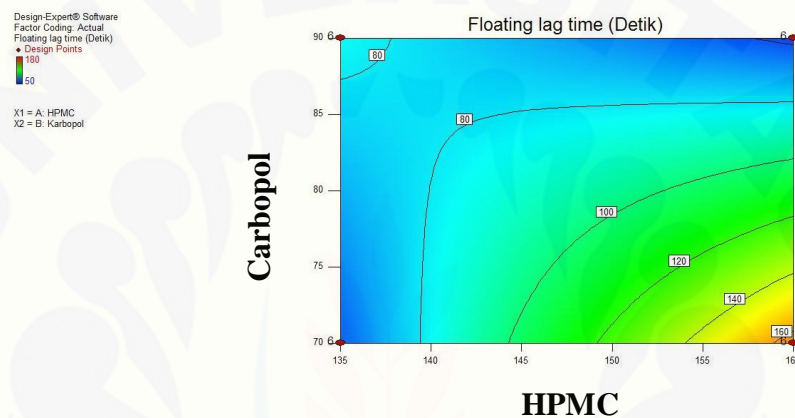
*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = -2977,317 + 21,973*HPMC + 35,512*Carbopol - 0,255*HPMC*Carbopol$$

Persamaan yang diperoleh efek interaksi HPMC dan *carbopol* memberikan nilai negatif menunjukkan bahwa interaksinya menurunkan kemampuan *floating lag time* yaitu *floating lag time* semakin cepat. Sedangkan HPMC memberikan nilai positif, yaitu efeknya meningkatkan respon *floating lag time* (*floating lag time* semakin lama). *Floating lag time* dan *Floating duration time* dipengaruhi oleh kemampuan gel penghambat untuk mempertahankan kondisinya sehingga setelah tablet kontak dengan cairan lambung maka sistem tetap mengapung pada kondisi memerangkap gas CO<sub>2</sub>. HPMC yang digunakan mampu membentuk gel penghambat

dengan cepat dan mempertahankan gel tersebut, sehingga kemampuan tablet untuk memerangkap CO<sub>2</sub> meningkat (Narendra, 2006).

Analisis menggunakan *Design Expert 9.04 versi trial* didapatkan suatu grafik berupa *contour plot*. Warna *contour plot* menunjukkan nilai respon. Nilai respon dapat diketahui dengan menarik garis perpotongan antara kedua titik pada tiap sisi persegi secara tegak lurus. *Contour plot* untuk respon *floating lag time* dapat dilihat pada Gambar 4.3. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.1.



Gambar 4.3 *Contour plot* respon *floating lag time*

Gambar 4.3 menunjukkan hasil dari respon kedua polimer yaitu HPMC dan *carbopol*. Dari *contour plot* yang didapat, menunjukkan bahwa penggunaan aras rendah polimer *carbopol* dan aras tinggi HPMC akan memberikan hasil *floating lag time* semakin lambat. HPMC pada aras tinggi dan aras tinggi *carbopol* menunjukkan bahwa ketika kedua polimer ini digunakan secara bersamaan pada aras tersebut akan menurunkan respon *floating lag time* (*floating lag time* menjadi lebih cepat). Nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya juga dapat dihitung secara manual dengan hasil seperti terlihat pada Tabel 4.7, selengkapnya pada lampiran D.2.

Tabel 4.7 Nilai efek respon kekuatan *floating lag time*

Respon	HPMC	<i>Carbopol</i>	Efek Interaksi
<i>Floating lag time</i>	+38,66	-43	-63,82

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa faktor yang dominan terhadap respon *floating lag time* adalah efek interaksi HPMC dan *carbopol*, penggunaan HPMC dan *carbopol* pada aras tinggi akan menurunkan respon *floating lag time* yaitu *floating lag time* semakin cepat. HPMC diketahui memiliki densitas yang lebih besar dibandingkan *carbopol* ( $0,341 \text{ g/cm}^3$ ), sehingga jika dikombinasikan akan menghasilkan *floating lag time* yang lebih cepat (Rowe *et al.*, 2009).

Hasil analisis untuk respon kekuatan *floating duration time* didapatkan persamaan sebagai berikut:

*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

$$Y = 12,00 - 3,626 * A - 3,626 * B + 3,626 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 12,00 - 5,221 * \text{HPMC} - 9,282 * \text{Carbopol} + 5,801 * \text{HPMC} * \text{Carbopol}$$

Berdasarkan persamaan di atas kombinasi keduanya memberikan hasil yang positif, *floating duration time* keempat formula lebih dari 12 jam. Hasil perhitungan nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada Tabel 4.8, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran D.4

Tabel 4.8 Nilai efek respon kekuatan *floating duration time*

Respon	HPMC	<i>Carbopol</i>	Efek Interaksi
<i>Floating duration time</i>	0	0	0

Berdasarkan persamaan diatas HPMC, *carbopol*, dan interaksinya memberikan nilai koefisien nol. Hal ini terjadi karena nilai *floating duration time* keempat formula sama yaitu lebih dari 12 jam. Nilai efek nol juga menunjukkan bahwa penggunaan kedua polimer tersebut pada aras rendah maupun tinggi dapat memberikan respon mengapung lebih dari 12 jam.

#### 4.4.5 Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* dilakukan dengan menggunakan alat TAXT plus Stable Micro System dengan replikasi 3 kali pada masing-masing formula menggunakan lambung kelinci. Lambung kelinci yang digunakan adalah lambung



kelinci jantan lokal dengan berat 2 kg dan usia 7 bulan. Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* dapat dilihat pada Tabel 4.9, selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran D.5.

Tabel 4.9 Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive*

Formula	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (g) *
(1)	89,80 ± 17,76
A	52,30 ± 7,67
B	104,17 ± 38,58
AB	95,10 ± 55,97

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

Mekanisme perlekatan pada sistem *mucoadhesive* terjadi melalui 3 tahap. Tahap pertama adalah pembasahan yaitu terjadinya kontak antara sistem *mucoadhesive* dengan permukaan mukosa, yang disebabkan oleh pembasahan polimer *mucoadhesive*. Tahap kedua, terjadi penetrasi rantai polimer *mucoadhesive* pada permukaan jaringan atau interpenetrasi dari rantai polimer *mucoadhesive* dengan mukosa telah terbentuk. Tahap ketiga yaitu dengan terbentuknya ikatan kimia yang lemah (Harding *et al.*, 1999), terjadi tarik menarik gaya *elektrostatik* antara jaringan musin *glikoprotein* dan bahan *bioadhesive* (Huang *et al.*, 2000).

Hasil pengujian yang dilakukan menunjukkan bahwa kekuatan *mucoadhesive* formula B>AB>(1)>A. Formula B dan AB memiliki komposisi *carbopol* pada aras tinggi. Formula (1) dan A merupakan formula dengan aras *carbopol* dalam jumlah rendah, hal ini berpengaruh pada kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan yaitu lebih rendah. Polimer yang digunakan memegang peranan penting pada kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan adalah *carbopol*. *Carbopol* merupakan polimer golongan anionik yang mempunyai rantai fleksibel. *Carbopol* sifatnya tidak *abrasive* ketika terhidrasi, diketahui bahwa golongan anionik memiliki kekuatan *mucoadhesive* terbesar, berperan penting dalam ikatan *mucoadhesive* melalui mekanisme kimia fisika yaitu melalui interaksi gaya hidrofobik, hidrogen, dan van der waals antara polimer dengan musin pada membran mukosa (Carvalho *et al.*, 2010). HPMC pada tiap formula juga berpengaruh terhadap kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan,

akan tetapi dengan kekuatan *mucoadhesive* yang lebih rendah daripada *carbopol*, sehingga ketika digunakan bersamaan dengan *carbopol* daya lekat semakin bertambah besar. HPMC yang bersifat non ionik dapat meningkatkan kekuatan lekat mukosa (Jogthong, 2012). Mekanisme interaksi HPMC dalam sistem *mucoadhesive* terjadi melalui ikatan hidrogen. HPMC memiliki gugus hidrosil (-OH) yang akan berinteraksi dengan *mucin* mukosa. HPMC mengalami hidrasi secara lambat sehingga interpenetrasi rantai polimer ke dalam jaringan berjalan lambat, tetapi memiliki kemampuan menempel yang relatif lama sehingga cukup baik untuk digunakan (Mortazawi dan Moghimi, 2004). Ikatan hidrogen terbentuk karena adanya interaksi antara atom elektronegatif dan elektropositif tetapi tidak terjadi transfer elektron. Ikatan van der Waals terjadi karena adanya interaksi antara dipol-dipol pada molekul polar atau gaya dispersi substrat non polar (Majithiya *et al.*, 2008).

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* memberikan nilai standar deviasi yang cukup besar dan bervariasi. Hal ini terjadi karena perbedaan ketebalan dan bagian lambung yang digunakan pada saat uji *mucoadhesive*. Membran mukosa lambung memiliki ketebalan bervariasi antara 50-450  $\mu\text{m}$  pada manusia, dan lebih kurang separuhnya pada hewan. Komposisi pasti dari lapisan *mucus* secara substansial sangat bervariasi tergantung pada spesies, lokasi anatomi, dan keadaan fisiologi (Agoes, 2008b). Ketebalan yang bervariasi menyebabkan perbedaan jumlah mukus yang berkontak dengan tablet. Semakin tebal membran mukosa menyebabkan semakin besar kontak dan ikatan yang terbentuk antara membran mukosa dengan tablet sehingga kekuatan *mucoadhesive* menjadi lebih besar (Carvalho *et al.*, 2010).

Parameter *mucoadhesive* kemudian dianalisis menggunakan *software Design Expert 9.04 versi trial*. Hasil analisis untuk respon kekuatan *mucoadhesive* didapatkan persamaan sebagai berikut:

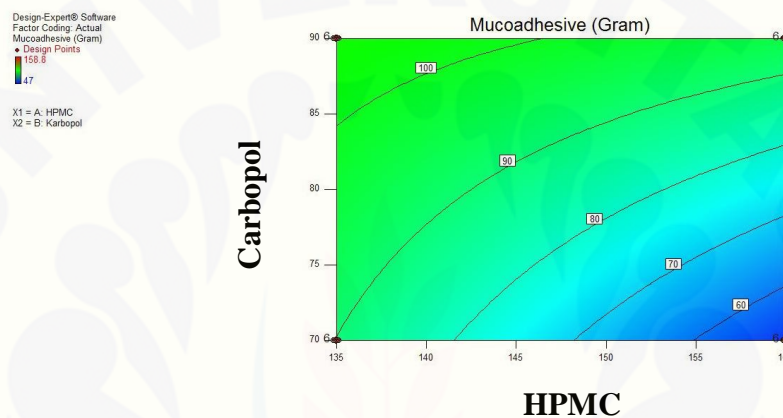
*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

$$Y = 85,34 - 11,64 * A + 14,29 * B + 7,11 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 779,407 - 5,481 * \text{HPMC} - 6,959 * \text{Carbopol} + 0,0569 * \text{HPMC} * \text{Carbopol}$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa efek faktor *carbopol* maupun interaksi keduanya memberikan nilai positif yang berarti meningkatkan respon. Efek faktor *carbopol* memberikan efek yang dominan terhadap respon *mucoadhesive* yaitu nilai positif yang lebih besar daripada kombinasi kedua polimer. Selain didapat persamaan *coded factor* dan *actual factor*, didapat pula *contour plot* untuk respon kekuatan *mucoadhesive*. *Contour plot* untuk respon kekuatan *mucoadhesive* dapat dilihat pada Gambar 4.4. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran D.6.



Gambar 4.4 Contour plot respon kekuatan *mucoadhesive*

Gambar 4.4 menunjukkan bahwa kekuatan *mucoadhesive* terbesar berada pada daerah aras tinggi *carbopol* dengan aras rendah HPMC. Hal ini menunjukkan bahwa *carbopol* pada aras tinggi memberikan respon peningkatan kekuatan *mucoadhesive* ketika dikombinasi dengan HPMC pada aras rendah. *Carbopol* memberikan efek dominan terhadap *mucoadhesive*. Dapat disimpulkan bahwa semakin banyak jumlah *carbopol* dalam formula maka kemampuan *mucoadhesive* akan semakin meningkat. Menurut literatur *carbopol* memberikan daya *mucoadhesive* lebih besar daripada polimer lain dengan urutan: *carbopol* > HPMC > kitosan > *xanthan gum* > Natrium alginat > EC > *gum copal* > *gum dammar* > gelatin (Bagul *et al.*, 2009). Hasil perhitungan nilai efek masing-masing faktor dan interaksinya dapat dilihat pada Tabel 4.10.

Tabel 4.10 Nilai efek respon kekuatan *mucoadhesive*

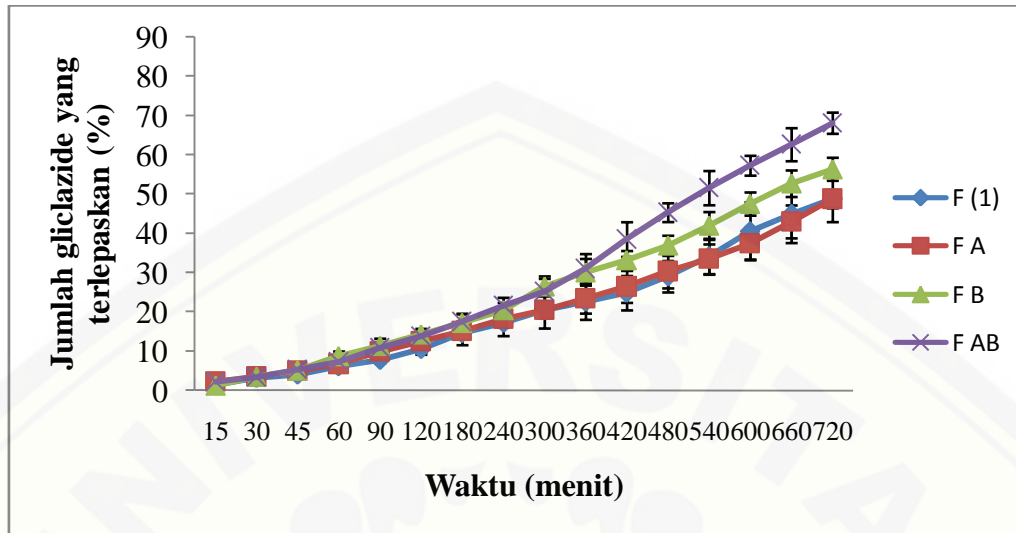
Respon	HPMC	<i>Carbopol</i>	Efek Interaksi
<i>mucoadhesive</i>	-23,28	+ 28,59	+ 14,21

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa *carbopol* dan kombinasi keduanya mampu meningkatkan respon *mucoadhesive*. *Carbopol* menunjukkan efek yang dominan berpengaruh terhadap respon kekuatan *mucoadhesive* yaitu nilai yang dihasilkan lebih besar daripada kombinasi kedua polimer.

Kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan selanjutnya dianalisis dengan menggunakan Anova satu arah. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan kekuatan *mucoadhesive* pada masing-masing formula. Hal ini dapat dilihat pada nilai signifikansi  $> 0,05$ . Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.1.

#### 4.4.6 Hasil Uji Disolusi

Pengujian disolusi keempat formula dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 900 mL. Pengujian dilakukan selama 12 jam dengan waktu sampling pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, dan 720. Hasil pengujian disolusi dan persen pelepasan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran E.2 dan E.3. Data persen pelepasan yang diperoleh kemudian diplotkan antara jumlah pelepasan tiap waktu terhadap waktu. Pofil pelepasan yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 4.5.

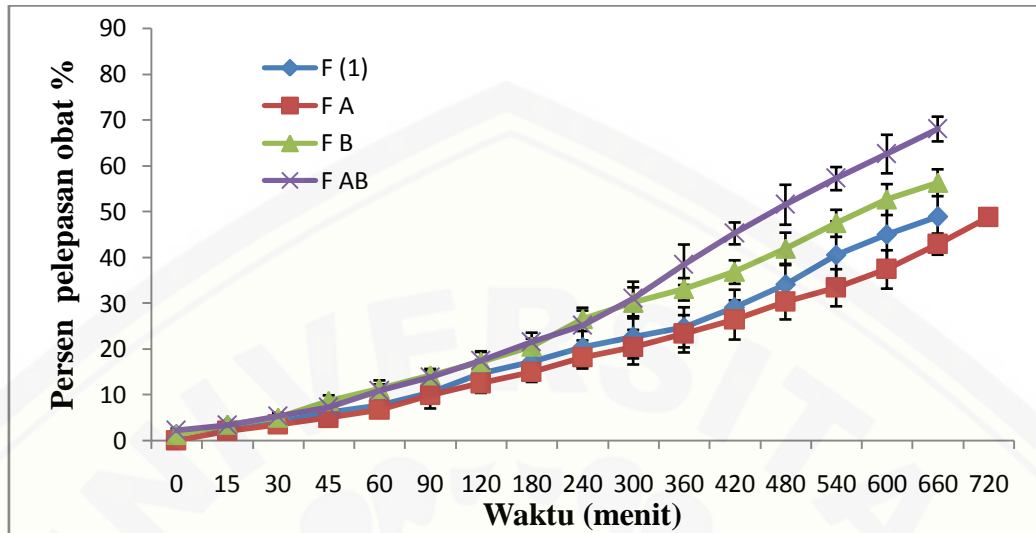


Gambar 4.5 Profil pelepasan *gliclazide* dari tablet

Berdasarkan Gambar 4.5, dapat diketahui bahwa persentase pelepasan *gliclazide* selama 720 menit dari yang terbesar hingga yang terkecil adalah formula  $AB > B > (1) > A$ . Dari keempat formula tidak memenuhi syarat persen pelepasan obat untuk sediaan lepas lambat 12 jam, yaitu tidak kurang dari 70% (USP 30, 2007).

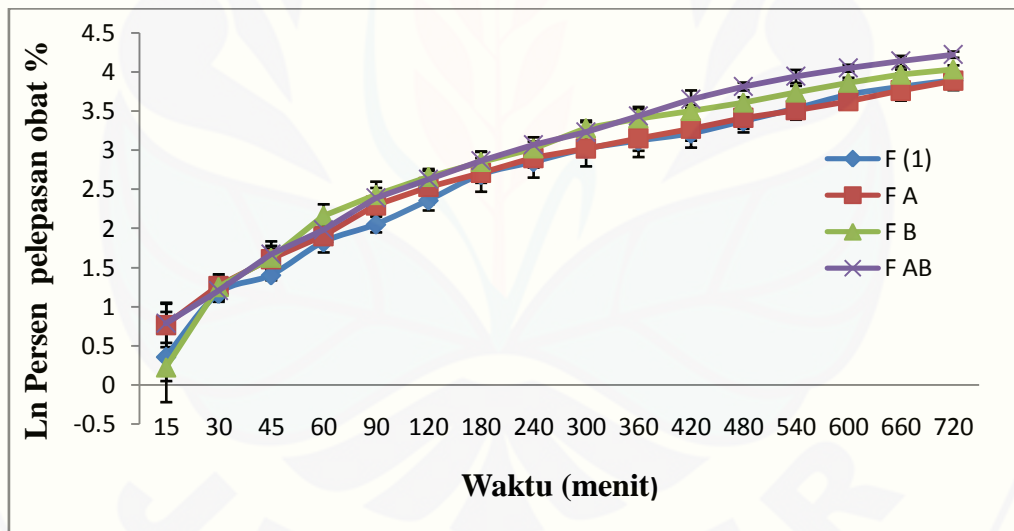
#### 4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan *Gliclazide* dari Tablet

Data hasil pengujian disolusi selanjutnya dilakukan analisis menggunakan persamaan orde nol, persamaan orde satu, dan persamaan model *Higuchi*. Analisis kinetika pelepasan berfungsi untuk menentukan laju dan mekanisme pelepasan yang sesuai dari masing-masing formula. Analisis orde nol dilakukan dengan cara memplotkan jumlah obat terlepas terhadap waktu, analisis orde satu dilakukan dengan cara memplotkan  $\ln$  jumlah pelepasan obat terhadap waktu, dan analisis model *Higuchi* dilakukan dengan memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap akar dari waktu. Profil kinetika pelepasan orde nol, orde satu, dan model *Higuchi* dapat dilihat pada Gambar 4.6, Gambar 4.7, Gambar 4.8.



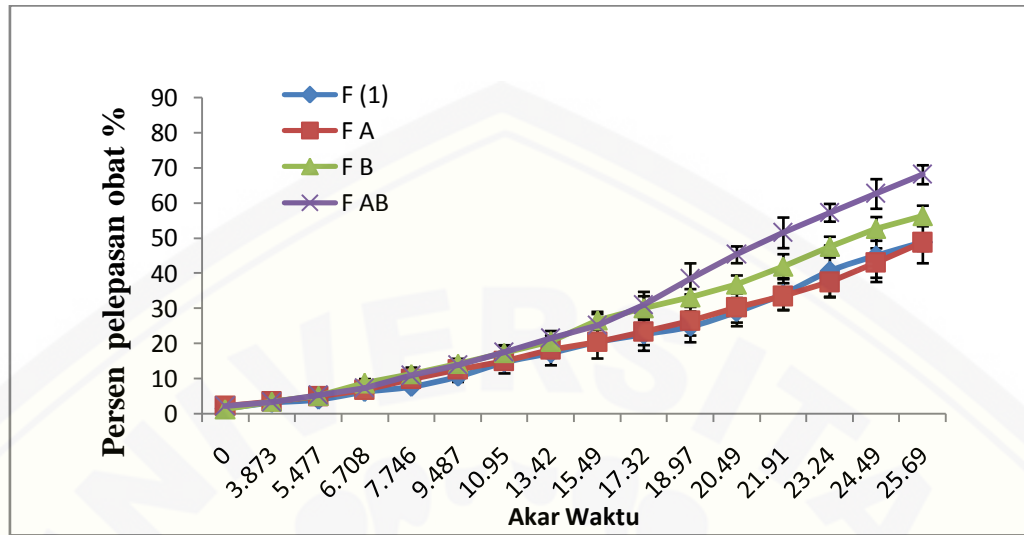
Gambar 4.6 Profil kinetika pelepasan orde nol keempat formula

Kinetika pelepasan orde nol diperoleh dari plot prosentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi waktu.



Gambar 4.7 Perbandingan kinetika pelepasan orde satu

Kinetika pelepasan orde satu diperoleh dari plot ln persentase jumlah obat terlepaskan sebagai fungsi waktu. Sedangkan untuk kinetika pelepasan model Higuchi diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi akar waktu seperti ditunjukkan pada Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Perbandingan kinetika pelepasan model Higuchi

Hasil analisis yang diperoleh kemudian dibandingkan harga koefisien korelasi (r) yang diperoleh dari masing-masing formula berdasarkan masing-masing model dengan koefisien korelasi tabel (r tabel). Nilai r tabel digunakan sebagai batasan untuk menunjukkan korelasi yang baik antara x dan y. Nilai koefisien korelasi (r) dan koefisien penentu (r<sup>2</sup>) masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.11.

Tabel 4.11 Hasil analisis kinetika pelepasan *gliclazide* dari tablet masing-masing formula

Formula	Nilai r dan r <sup>2</sup>			
	r tabel n=14	Orde nol	Orde satu	Higuchi
(1)	r=0,497	r=0,994 <b>r<sup>2</sup>=0,988</b>	r=0,911 r <sup>2</sup> =0,830	r=0,974 r <sup>2</sup> =0,948
A	r=0,497	r=0,994 <b>r<sup>2</sup>=0,989</b>	r=0,913 r <sup>2</sup> =0,834	r=0,979 r <sup>2</sup> =0,959
B	r=0,497	r=0,996 <b>r<sup>2</sup>=0,993</b>	r=0,874 r <sup>2</sup> =0,764	r=0,986 r <sup>2</sup> =0,973
AB	r=0,497	r=0,997 <b>r<sup>2</sup>=0,995</b>	r=0,926 r <sup>2</sup> =0,857	r=0,975 r <sup>2</sup> =0,950

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula memiliki harga r lebih besar dari r tabel pada semua kinetika pelepasan yang dianalisis. Nilai r percobaan

lebih besar dari  $r$  tabel menunjukkan bahwa adanya hubungan yang linier antara  $x$  dan  $y$ , sebaliknya ketika harga  $r$  lebih kecil dari  $r$  tabel maka hubungan antara  $x$  dan  $y$  tidak linier.

Menurut Lapidus dan Lordi (1968), jika hubungan antara jumlah obat lepas dan waktu adalah linier maka pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara jumlah obat yang dilepas dan akar waktu adalah linier maka pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Selain itu dapat pula terjadi kombinasi antara difusi dan erosi matriks jika hubungan antara  $\ln$  jumlah obat yang dilepaskan terhadap waktu adalah linier.

Kinetika pelepasan obat semua formula mengikuti model orde nol. Hal ini dilihat dari nilai  $r^2$  semua formula tertinggi pada model orde nol. Pada model kinetika orde nol pelepasan obat didominasi oleh mekanisme erosi matriks. Awalnya permukaan matriks akan terbasahi oleh media disolusi, kemudian matriks bagian luar akan mengembang membentuk gel dan akan tererosi saat matriks tidak dapat menahan air. Ketika bagian luar matriks mengalami erosi, obat dilepaskan ke dalam media disolusi (Siegel dan Rathbone, 2012).

#### **4.6 Hasil Analisis Pelepasan *gliclazide* dengan Konsep Efisiensi Disolusi (DE) pada Menit ke-720**

Efisiensi disolusi merupakan parameter yang menggambarkan persentase antara area di bawah kurva (AUC) pada waktu tertentu dengan area persegi empat yang menggambarkan disolusi 100% pada waktu yang sama (Costa dan Lobo, 2001). DE merupakan parameter kuantitatif yang paling dapat mewakili kondisi pelepasan obat dalam plasma secara *in vivo* (Ibezim *et al.*, 2008). Hasil penentuan  $DE_{720}$  dapat dilihat pada Tabel 4.12, selengkapnya pada lampiran E.6.



Tabel 4.12 Hasil penentuan DE<sub>720</sub>

Formula	DE <sub>720</sub> (%)
(1)	43,623
A	44,205
B	54,304
AB	60,964

Persyaratan DE *gliclazide* pada menit ke-720 yang ditetapkan adalah antara 49,72%-60,42% (Khan *et al.*, 2012). Hasil penelitian yang dilakukan memperlihatkan bahwa formula AB memiliki nilai DE<sub>720</sub> terbesar. Ketika diurutkan berdasarkan nilai terbesar hingga terendah adalah formula AB>B>A>(1). Hal ini sesuai dengan pelepasan obat yang terjadi pada masing-masing formula, yaitu pelepasan obat formula AB paling besar dari ketiga formula lain. Semakin besar persen pelepasan obat yang terjadi akan menyebabkan semakin besar pula harga DE yang diperoleh. Secara keseluruhan formula memiliki persen pelepasan yang kecil, sehingga DE yang dihasilkan juga kecil, akan tetapi masih memenuhi rentang yang telah ditetapkan. Hasil DE yang kecil ini disebabkan oleh besarnya kekerasan yang dihasilkan oleh tablet, sehingga obat tertahan lama untuk melarut dalam media.

Parameter DE<sub>720</sub> dianalisis menggunakan *software Design Expert 9.04 versi trial*. Hasil analisis untuk respon DE<sub>720</sub> didapatkan persamaan sebagai berikut:

*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

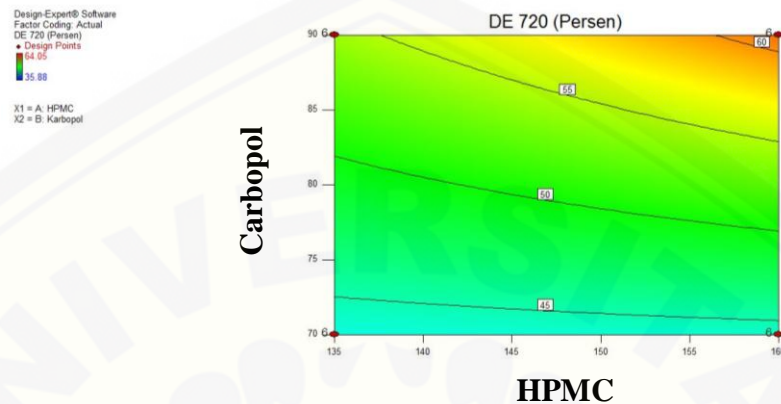
$$Y = 50,78 + 1,80 * A + 6,85 * B + 1,53 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 118,76733 - 0,83257 * \text{HPMC} - 1,11577 * \text{Carbopol} + 0,012210 * \text{HPMC} * \text{Carbopol}$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa efek faktor HPMC, *carbopol* dan kombinasinya bernilai positif yang berarti penggunaan HPMC dan *carbopol* baik secara tunggal maupun kombinasinya akan meningkatkan respon efisiensi disolusi. *Carbopol* memberikan nilai yang terbesar dari respon interaksinya, hal ini menunjukkan bahwa *carbopol* memberikan efek yang dominan terhadap respon

efisiensi disolusi. Selain didapat persamaan di atas, didapat pula *contour plot* seperti terlihat pada Gambar 4.9. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran E5.



Gambar 4.9 *Contour plot* respon  $DE_{720}$

Gambar 4.9 menunjukkan bahwa kedua polimer yang digunakan memberikan respon  $DE_{720}$  yang tidak berbeda jauh. Pada HPMC aras rendah dan *carbopol* aras rendah memberikan efisiensi disolusi kecil yaitu 45%. Pada HPMC aras tinggi dan *carbopol* aras tinggi memberikan efisiensi disolusi terbesar yaitu 60%. Efek faktor secara tunggal maupun interaksinya dapat dihitung secara manual untuk menentukan faktor yang dominan terhadap respon. Hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 4.13.

Tabel 4.13 Nilai efek faktor terhadap  $DE_{720}$

Respon	HPMC	<i>Carbopol</i>	Efek Interaksi
$DE_{720}$	+ 3,62	+ 13,72	+ 3,04

Pada Tabel 4.12 diketahui bahwa faktor HPMC, *carbopol* maupun kombinasi keduanya menunjukkan respon positif. Efek faktor *carbopol* menghasilkan nilai respon  $DE_{720}$  paling besar dibandingkan efek faktor HPMC maupun interaksi keduanya. Besarnya nilai respon yang dihasilkan dari faktor *carbopol* menunjukkan bahwa *carbopol* memiliki pengaruh dominan terhadap nilai  $DE_{720}$  tablet yaitu meningkatkan respon  $DE_{720}$ . Parameter  $DE_{720}$  juga dilakukan analisis statistik Anova satu arah. Hasil dikatakan berbeda signifikan ketika nilai signifikansi yang diperoleh

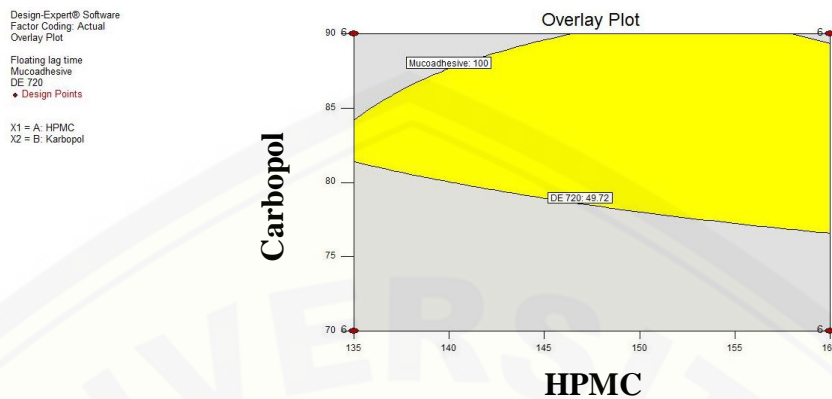
<0,05 dan hasil dikatakan tidak berbeda signifikan ketika memiliki nilai signifikansi >0,05. Hasil Analisis didapatkan bahwa antara masing-masing formula berbeda signifikan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.1.

#### 4.7 Hasil Analisis Penentuan Formula Optimum

Daerah optimum ditentukan dengan mengolah data respon yang memenuhi persyaratan. Data respon yang dipilih adalah *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan efisiensi disolusi ( $DE_{720}$ ). Daerah optimum merupakan daerah yang memenuhi kriteria respon dan rentang aras faktor dari analisis dengan metode desain faktorial. Data masing-masing respon kemudian dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert 9.04 versi trial* untuk mengetahui efek masing-masing faktor yaitu HPMC dan *carbopol* terhadap respon-respon yang dihasilkan. Nilai efek faktor HPMC dan *carbopol* serta interaksi keduanya terhadap respon dapat diketahui dari persamaan yang didapat.

Hasil analisis *Design Expert* menghasilkan suatu persamaan umum hubungan antara faktor dan respon yang sesuai dengan persamaan  $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ . Persamaan yang dihasilkan untuk masing-masing respon berupa persamaan *coded factor* dan *actual factor*. Persamaan *coded factor* digunakan jika kedua polimer dalam bentuk notasi sedangkan persamaan *actual factor* digunakan jika kedua polimer tersebut dalam bentuk satuannya (mg).

Setelah didapatkan analisis keempat respon yang diinginkan, selanjutnya dilakukan penentuan formula optimum. Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggabungkan *countor plot* semua respon yang diamati menjadi *overlay plot*. Respon yang digunakan adalah *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan  $DE_{720}$ . Kriteria yang diinginkan dari formula optimum adalah tablet memiliki *floating lag time* 10-600 detik, *floating duration time* >12 jam, kekuatan *mucoadhesive* 50-100 g, dan  $DE_{720}$  49,72-60,42 %. Hasil *overlay plot* dapat dilihat pada Gambar 4.10. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.2.



Gambar 4.10 *Overlay* formula optimum

Gambar 4.10 menunjukkan dua warna yang berbeda. Warna kuning menunjukkan daerah yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu merupakan daerah dengan respon yang optimum, sedangkan daerah berwarna abu-abu merupakan daerah yang tidak memenuhi syarat respon yang diinginkan. Dari hasil optimasi didapatkan jumlah HPMC yang dapat memberikan respon optimum adalah 136,209 mg-159,493 mg dan jumlah *carbopol* adalah 76,971 mg-89,876 mg. Prediksi yang dihasilkan oleh *software Design Expert 9.04 versi trial* adalah 100 titik yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

1. Penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* meningkatkan respon *floating lag time* dan memperlama *floating duration time*, sedangkan interaksinya menurunkan *floating lag time* dan memperlama *floating duration time*.
2. Penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan interaksinya menurunkan kekuatan *mucoadhesive*.
3. Penggunaan polimer HPMC menurunkan respon  $DE_{720}$  dan *carbopol* dapat meningkatkan respon  $DE_{720}$  dan mampu menahan pelepasan obat selama 12 jam, sedangkan interaksinya menurunkan respon  $DE_{720}$ .
4. Komposisi dari kombinasi polimer HPMC dan *carbopol* yang dapat memberikan respon optimum yang diinginkan yaitu jumlah polimer HPMC 136,209 -159,493 mg, sedangkan jumlah polimer *carbopol* 76,971 -89,876 mg.

### 5.1 Saran

1. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memperbaiki sifat alir campuran serbuk, dan menguji batasan maksimum jumlah polimer yang masih menghasilkan respon optimum.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* pada formula optimum untuk mengetahui bagaimana profil farmakokinetika dan bioavailabilitasnya.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Agoes, Goeswin. 2008a. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Edisi revisi dan perluasan. Bandung: Penerbit ITB.
- Agoes, Goeswin. 2008b. *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Bandung: Penerbit ITB.
- Anwar, Effionora. 2012. *Eksipien dalam Sediaan Farmasi, Karakterisasi dan Aplikasi*. Jakarta: PT Dian Rakyat.
- Arunachalam, A *et al.* 2011. Floating Drug Delivery Systems: A Review. *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 2(1), 2011, 76-83. ISSN: 0975-7538.
- Aulton, M. E. 2002. *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Elsevier Science.
- Bagul, U., Gujar, K., Dhat, S., Aphale, S., dan Bhavsar, M. 2009. In Vitro Study of Mucoadhesive Strength of Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *IJCPR*. Volume 1 (1).
- Bolton, S. dan Bon, C. 1997. *Pharmaceutical Statistic. Practical and Clinical Application*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcell Dekker Inc.
- Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., dan Gremião, M. P. D. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. *Braz. J. Pharm. Sci.* Volume 46 (1).
- Chaturvedi, S., Sharma, P. K., dan Visht, S. 2012. Gastroretentive Drug Delivery System. *Int.J.A.PS.BM*. ISSN 2277-9280. Volume 1 (2): 160-18.
- Chowdary, K. P. R., dan S. Areefulla Hussainy. Formulation and Evaluation of Floating Tablets of Gliclazide Employing HPMC and Carbopol. *Int. J. Chem. Sci.*: 10(3), 2012, 1213-1220. ISSN 0972-768X
- Costa, P. dan Lobo, J. M. S. 2001. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *EJPS*. Vol 13: 123–133.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Depkes RI. 2012. Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang. <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=414>. [13 Juni 2014].
- Faivre V. 2004. Aspects Theoriques De La Bioadhesion. In: Falson-Rieg V, Faivre V, Pirot F. Ed. Nonvelles Forms Medicamenteuses. Editions Medicales Internationales, Editions TEC and DOC, Cachan.. p. 1-24.
- Fayed, M. H. M. 2011. Evaluation of Carbopol 71g for Development of Extended Release Dextromethorphan Tablets. Tesis. Saudi Arabia: Pharmaceutics Department College of Pharmacy King Saud Univerity.
- Firmansyah, Deswita, Y., Ben, E. S. 2007. Ketersediaan Hayati Tablet Parasetamol dengan Menggunakan Pati Nangka (*Arthrocarpus heterophyllus Lamk*) Sebagai Bahan Pembantu. ([http://ffarmasi.unand.ac.id/pub/jstf\\_v12\\_2\\_07\\_firmansyah.pdf](http://ffarmasi.unand.ac.id/pub/jstf_v12_2_07_firmansyah.pdf)).
- Fouladi, F., dan Mortazavi, S. A. 2012. Preparation and In-Vitro Evaluation of Gastroretentive Bupropion Hydrochloride Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 11 (3): 351-359.
- Garg R, Gupta GD. 2008. Progress In Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Trop. J Pharm Res*; 7(3): 1055-66.
- Garg S, Sharma S. 2003. Gastroretentive Drug Delivery Systems. Business Briefing: *Pharmatech*: 160-66.
- Gaykar, Ashwini J. S. L. Jadhav, M. V. Gadhave, dan D. D. Gaikwad. 2013. Floating-Bioadhesive Tablets As Innovative Approach to Gastroretention: A Review. India : *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Volume 2, Issue 1, 108-119. ISSN 2278-4357.
- Gunawan S.G. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hadisoewigyo, L., dan Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Penerbit Pustaka Pelajar.
- Harding, S. E., Davis, S. S., Deacon, M. P., dan Fiebrig, I. 1999. Biopolimer Mucoadhesives. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev*. Volume 16.
- Hari B.N, Vedha *et al*. 2010. The Recent Developments on Gastric Floating Drug Delivery Systems: An Overveiw. *Int.J. Pharmtech Res.*,2(1), 524-534.

- Harrigan RM. 1977. Drug Delivery Device For Preventing Contact of Undissolved Drug With The Stomach Lining. US Patent 405 5178.
- Hilton AK, dan Deasy PB. 1992. In Vitro and In Vivo Evaluation of an Oral Sustained Release Floating Dosage Form of Amoxicillin Trihydrate. *Int J Pharm*; 86: 79-88.
- Huang Y, Leobandung W, Foss A, dan Peppas NA. 2000. Molecular Aspects Of Muco and Bioadhesion: Tethered Structures and Site-Specific Surfaces. *J Control Release*; 65(1-2): 63-71.
- Iannucelli V, Coppi G, Bernabei MT, dan Camerorni R. 1998. Air Compartment Multiple-Unit System for Prolonged Gastric Residence. Part-I. Formulation study. *Int J Pharm*; 174: 47-54.
- Ibezim, E. C., Attama, A. A., Obitte, N. C., Onyishi, V. I., dan Brown, S.A. 2008. In Vitro Prediction In Vivo Prediction Bioavailability and Bioequivalence of Brands of Metronidazole Tablets In Eastern Nigerian Drug Market. *Sci. Res. and Essay*. Volume 3 (11):552-558.
- Jogthong, Sakloetsakun, dan Preechagoon. 2012. The Study of Mucoadhesive Properties of the Direct Compressed Combined Polymers for Oral Administration. The 4<sup>th</sup> Northeast Pharmacy Research Conference of 2012 "Pharmacy Profession in Harmony".
- Khan, T., Nazim, S., Shaikh, S., dan Shaikh, A. 2011. Design and *In Vitro* Evaluation of Floating Diltiazem Hydrochloride Tablets Based on Gas Formation. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. Vol. 2 (1): 475-481.
- Khan, Shamsuddin Sultan., S. M. Ashraful Islam., Shahida Parvin Hrita., dan Shamim Reza. In-Vitro Study of Low Viscosity, and High Viscosity Direct Compression and Conventional Grade Hypromellose for Modified Release Gliclazide Tablets. *International Journal of Advances in Pharmaceutics* 1 (1) 2012
- Krogel, I. dan Bodmeier R. 1999. Development of A Multifunctional Matrix Drug Delivery System Surrounded By an Impermeable Cylinder. *J Control release*; 61: 43-50.
- Kurniawan, D. W. dan Sulaiman, T. N. S. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi Ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.



- Lapindus, H., dan Lordi, N. G. 1968. Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1292-1301.
- Li, Martini., Ford, dan Robert. 2005. The Use of Hypromellose in Oral Drug Delivery. *J. Pharmacy and Pharmacology*. ISSN 0022-3573.
- Majithiya R. J., Raval, A. J. Umrethia, M. L., Ghosh, P. K., dan Murthy, R. S. R. 2008. Enhancement of Mucoadhesion by Blending Anionic, Cationic and Nonionic Polymers. *Drug Delivery Technology*. Vol. 8: 40-45.
- Mankala, K.S., Korla, C.A. dan Gade, S. 2011. Development and Evaluation of Aceclofenac-Loaded Mucoadhesive Microcapsules. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, Vol. 2 (4): 245-254
- Mortazavi, S. A., dan Moghimi, H. R. 2004. The Effect of Hydroxyl Containing Tablet Excipients on The Adhesive Duration of Some Mucoadhesive Polymers. *Daru*. Vol. 12 (1)
- Mulja, M., dan Suharman. 1995. *Analisis Instrumental*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Narendra C, Srinath MS, dan Babu G. 2006. Optimization of Bilayer Floating Tablet Containing Metoprolol Tartate as a Model Drug for Gastric Retention, *AAPS PharmSciTech* 7(2): Article 34. DOI: 10.1208/pt070234 [serial online]. <http://www.aapspharmscitech.org>
- Nayak, Amit Kumar, Ruma Maji, dan Biswarup Das. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol.3 Issue 1, ISSN 0974-2441
- Ohwoavworhwa, F.O. dan Adelokun, T.A. 2002. Some Physical Characteristic of Microcrystalline Cellulose Obtained from Raw Cotton of *Cochlospermum Planchonii*. *J. Pharm. Res.*, 4 (2): 501-507.
- Prajapati, Shailesh T., D Patel Laxmanbhai dan M Patel Dasharath. 2008. Gastric Floating Matrix Tablets: Design and Optimization Using Combination of Polymers. *Acta Pharm.* 58 (2008) 221-229.
- Reddy, Sreenivasa., Mahendra Kumar., G, Rohith., S, Chandrashekhar M., dan Sindhuabraham. 2010. Development of Floating Matrix Tablets: An Approach Using Natural Gums. *Int. J Pharma, World Res.* Vol 1 Issue 3 ISSN 0976-111. Bahgalore, India.

- Resztak, M., TW Hermann., W Sawick., dan DZ Danielak. 2014. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gliclazide from Immediate and Modified Release Formulation Tablets in Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2014), 13 (1): 29-37.
- Rowe, J. G., Sheskey, P. J., dan Weller, P. J. (Eds.). 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient. Sixth edition.* USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sanjay Garg dan Shringi Sharma, 2003. Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmatech*, 160-166.
- Sato, Y. Kawashima Y, Takenchi H, dan Yamamoto H. 2003. Physicochemical Properties to Determine The Buoyancy of Hollow Microspheres (Microballoons) Prepared by The Emulsion Solvent Diffusion Method. *Eur J Pharm Biopharm*; 55: 297-304.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia Edisi 1.* Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Siegel, R. A. dan Rathbone, M. J. 2012. Overview of Controlled Release Mechanism. *Fundamental and Applications of Controlled Release Drug Delivery.* Vol. 8: 19-43.
- Sofiah, S., Faizatun, dan Riyana, Y. 2007. Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopo 1 940. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.* ISSN 1693-1831. Volume 5 (2): 53-58.
- Sriamornsak P, Thirawong N, dan Puttipipatkachorn S. 2005. Emulsion Gel Beads of Calcium Pectinate Capable of Floating On The Gastric Fluid: Effect of Some Additives, Hardening Agent or Coating on Release Behavior of Metronidazole. *Eur J Pharm Sci*; 24: 363-73.
- Srivastav, Monika., B Prabhakar, dan Ashok Omray. 2011. Effect of Alkaline Excipients on The Release Profile of Gliclazide Extended Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology Vol. 3 (1)*,462-469. ISSN 0975-5772.
- Streubel A, Siepmann J dan Bodmeier R. 1992. Multiple Unit Gastroretentive Drug Delivery: A New Preparation Method for Low Density Microparticles. *J Microencapsul*; 20: 329-47.
- Streubel A, Siepmann J, dan Bodmeier R. 2002. Floating Microparticles Based on Low Density Foam Powder. *Int JPharm*; 241: 279-92.

- Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, dan Puttipupathachorn S. 2006. Preparation and In-Vitro Evaluation of Multiple-Unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique. *Int J Pharm*; 324: 136-43.
- Sweetman, Sean C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference Thirty Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Syamsuni, H.A. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Talukdar R, dan Fassihi R. 2004. Gastroretentive Delivery Systems. *Hollow Beads. Drug Dev Ind Pharm*; 30: 405-12.
- Tangri, Pranshu., Shaffi Khurana dan N.V. Satheesh Madhav. 2011. Mucoadhesive Drug Delivery: Mechanism and Methods of Evaluation, Review Article. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. Vol 2 / Issue 1. ISSN 0975-6299.
- United States Pharmacopeial. 2007. *The United States Pharmacopeia 30 & The National Formulary 25*. United States Pharmacopeial Convention Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md 20852.
- Vishal Raval *et al.* 2013. Formulation and Evaluation of Gastro Retentive Drug Delivery System of Gliclazide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol-4, Issue-4, Supl-1, Sept, ISSN: 0976-7908.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Yie W. dan Chein. 1992. *Novel Drug Delivery System*. 2nd ed. Marcel Jekker Inc., New York., 1-3.
- Zuurman, K., Van der Voart, dan K. Bolhuis G.K. 1998. Effect of Magnesium Stearate on Bonding and Porosity Expansion of Tablet Produced from Materials with Different Consolidation Properties. *Int.J.Pharm.* 179:107-115.

## LAMPIRAN

## A. Sertifikat Bahan

## Certificate of Analysis

Item Number : C-30240-00  
 Description : GLICLAZIDE MICRONIZED  
 Batch No. : 400203627  
 Manufacturing Date : 01-DEC-13  
 Expired Date : 30-NOV-18

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

16 April 2014



Effendi, S.Si. Apt  
 Quality Manager

**B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk****B.1** Tabulasi hasil pengujian keseragaman *gliclazide* dalam campuran serbuk

Formul a	Replika si	Penimbangan sampel (mg)	Serapan	Kadar <i>Gliclazide</i> (ppm)	Jumlah <i>Gliclazide</i> dalam sampel (mg)	Jumlah <i>Gliclazide</i> teoritis (mg)	% kadar	
(1)	1	402	0,402	15,93	31,86	30,15	105,67	
	2	406	0,371	15,25	30,5	30,45	100,16	
	3	404	0,381	15,47	30,94	30,3	102,11	
	4	405	0,375	15,34	30,68	30,375	101	
	5	403	0,375	15,34	30,68	30,225	101,5	
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel $\pm$ SD						102,29 $\pm$ 2,12	
	CV (%)						2,08	
A	1	401	0,392	15,71	31,42	30,075	104,47	
	2	402	0,403	15,95	31,9	30,15	105,8	
	3	404	0,366	15,14	30,28	30,3	99,93	
	4	402	0,369	15,22	30,44	30,15	100,96	
	5	403	0,400	15,89	31,78	30,225	105,14	
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel $\pm$ SD						103,26 $\pm$ 2,64	
	CV (%)						2,55	
B	1	402	0,381	15,47	30,94	30,15	102,62	
	2	402	0,377	15,38	30,76	30,15	102,62	
	3	402	0,377	15,38	30,76	30,15	102,62	
	4	402	0,360	15,01	30,02	30,15	99,57	
	5	403	0,375	15,34	30,68	30,225	101,5	
	Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel $\pm$ SD						101,79 $\pm$ 1,33	
	CV (%)						1,31	

AB	1	402	0,395	15,78	31,56	30,15	104,68
	2	403	0,371	15,25	30,5	30,225	100,91
	3	404	0,369	15,21	30,42	30,3	100,4
	4	405	0,375	15,34	30,68	30,375	101
	5	403	0,360	15,01	30,02	30,225	99,32
Rata-rata % kadar <i>Gliclazide</i> dalam sampel $\pm$ SD						101,26 $\pm$ 2,02	
CV (%)						2,00	

B.2 Hasil pengukuran serapan larutan *gliclazide* dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan metanol dengan perbandingan 4:1 dalam 5 seri pengenceran

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

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

B.3 Contoh perhitungan kandungan *Gliclazide* dalam campuran serbuk

Pada perhitungan kadar *Gliclazide* pada campuran serbuk formula 1

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

- Perhitungan kandungan *Gliclazide* dalam campuran serbuk

Serapan yang diperoleh adalah

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

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

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

$$X = 15,34 \text{ ppm}$$

Faktor pengenceran

$$\frac{15,34 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times \frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 0,3068$$

Dalam 100 mL mengandung :

$$0,3068 \text{ mg/mL} \times 100 \text{ mL} = 31,2 \text{ mg (dalam mg campuran serbuk)}$$

- % Kadar kandungan *gliclazide* = 30,68 mg

$$\frac{30,68}{30,00} \times 100 \% = 101 \%$$

#### B.4 Hasil pengujian sifat alir serbuk

Formula	Sudut diam	Sifat alir
(1)	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
A	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
B	Tidak Terukur	Tidak Mengalir
AB	Tidak Terukur	Tidak Mengalir

### C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet Matrik

#### C.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan mekanik tablet matrik

##### a. Kekerasan

Replikasi	Kekerasan ( Kg )			
	Formula (1)	Formula A	Formula B	Formula AB
1	12	10,5	16	15
2	12,5	11	13,5	14
3	13	10	14	13
4	13	12	14	14
5	11,5	12	13,5	14
6	12,5	12	13,5	13
7	12	11,5	13	14,5
8	13	12	14	13,5
9	12	12,5	13	14
10	13	12,5	14	14
Rata-rata ± SD	12,57 ± 0,53	11,5 ± 0,84	14 ± 1	13,88 ± 0,64

## b. Kerapuhan

Replikasi	Prosentase kerapuhan tablet (%)			
	Formula (1)	Formula A	Formula B	Formula AB
1	0,36	0,24	0,12	0,24
2	0,24	0,36	0,24	0,24
3	0,24	0,24	0,24	0,28
Rata-rata ± SD	0,28 ± 0,07	0,28 ± 0,07	0,2 ± 0,07	0,26 ± 0,02

## C.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kandungan tablet matrik

Form ula	Repl ikasi	Penimb angan (mg)	Serapan	Kadar <i>Gliclazide</i> (ppm)	Jumlah <i>Gliclazide</i> penelitian (mg)	Jumlah <i>Gliclazide</i> teoritis (mg)	Kadar <i>Gliclazide</i> (%)	Rata-rata % kadar ±SD	CV (%)
(1)	1	406	0,410	16,11	32,22	30,45	105,81	99,22 ±5,8	5,85
	2	409	0,323	14,21	28,42	30,675	92,65		
	3	408	0,329	14,34	28,68	30,60	93,72		
	4	407	0,322	14,19	28,38	30,525	92,97		
	5	404	0,377	15,38	30,76	30,30	101,52		
	6	404	0,375	15,35	30,70	30,30	101,32		
	7	408	0,369	15,22	30,44	30,60	99,48		
	8	404	0,402	15,93	31,86	30,30	105,15		
	9	409	0,323	14,21	28,42	30,675	92,65		
	10	404	0,438	16,20	32,40	30,30	106,93		
A	1	407	0,375	15,35	30,70	30,525	100,57	103,59 ±3,34	3,22
	2	405	0,394	15,75	31,50	30,375	103,7		
	3	408	0,369	15,22	30,44	30,60	99,48		
	4	408	0,393	15,73	31,46	30,60	102,81		
	5	404	0,398	15,84	31,68	30,30	104,55		
	6	409	0,371	15,26	30,52	30,675	99,49		
	7	405	0,403	15,95	31,90	30,375	105,02		
	8	402	0,399	15,86	31,72	30,15	105,21		
	9	403	0,438	16,73	33,46	30,225	110,7		
	10	404	0,397	15,82	31,64	30,30	104,42		
	1	407	0,421	16,35	32,70	30,525	107,12		
	2	409	0,360	15,01	30,02	30,675	97,86		
	3	405	0,381	15,47	30,94	30,375	101,86		
	4	405	0,375	15,33	30,66	30,375	100,94		



B	5	402	0,438	16,73	33,46	30,15	110,99	105,1 4±4,4 8	4,26
	6	408	0,377	15,38	30,76	30,60	100,52		
	7	403	0,430	16,54	33,08	30,225	109,44		
	8	408	0,435	16,66	33,32	30,60	108,89		
	9	404	0,410	16,11	32,22	30,30	106,34		
	10	402	0,438	16,20	32,40	30,15	107,46		
AB	1	402	0,402	15,93	31,86	30,15	105,67	103,2 2±3,5 7	3,46
	2	404	0,402	15,93	31,86	30,30	105,15		
	3	402	0,381	15,47	30,94	30,15	102,62		
	4	401	0,375	15,33	30,66	30,075	101,94		
	5	400	0,414	16,20	32,40	30	108		
	6	402	0,377	15,38	30,76	30,15	102,02		
	7	406	0,430	16,54	33,08	30,45	108,64		
	8	407	0,360	15,01	30,02	30,525	98,34		
	9	404	0,375	15,33	30,66	30,30	101,19		
	10	406	0,360	15,01	30,02	30,45	98,59		

#### D.Hasil Evaluasi Sifat *Gastroretentive* Tablet *Gliclazide*

##### D.1 Tabulasi hasil pengujian kemampuan *floating lag time* (detik)

Formula	Replikasi	<i>floating lag time</i> (detik)	Formula	Replikasi	<i>floating lag time</i> (detik)
(1)	1	50	B	1	101
	2	62		2	94
	3	65		3	81
	4	72		4	75
	5	53		5	68
	6	70		6	78
	Rata-rata ± SD	62±8,92		Rata-rata ± SD	82,83±12,35
A	1	180	AB	1	58
	2	176		2	62
	3	150		3	53
	4	143		4	60
	5	170		5	57
	6	168		6	56
	Rata-rata ± SD	164,5±14,75		Rata-rata ± SD	57,67±3,14

D.2 Respon *floating lag time*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B ( <i>Carbopol'</i> )	Interaksi A&B	Respon <i>floating lag time</i> ( detik )
( 1 )	-1	-1	+1	62
A	+1	-1	-1	164,5
B	-1	+1	-1	82,83
A&B	+1	+1	+1	57,67

$$\text{Efek faktor A} = \frac{164,5+57,67}{2} - \frac{62+82,83}{2} = 111,08 - 72,42 = +38,66$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{82,83+57,67}{2} - \frac{62+164,5}{2} = 70,25 - 113,25 = -43$$

$$\text{Efek interaksi faktor A \& B} = \frac{62+57,67}{2} - \frac{164,5+82,83}{2} = 59,84 - 123,66 = -63,82$$

D.3. Tabulasi hasil pengujian kemampuan *Floating duration time* (jam)

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

D.4 Respon *floating duration time*

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

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

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

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

D.5 Tabulasi hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive*

Replikasi	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)			
	Formula (1)	Formula A	Formula B	Formula AB
1	89,1	48,8	141,8	158,8
2	72,4	61,1	106	72,7
3	107,9	47	64,7	53,8
Rata-rata ± SD	89,8 ± 17,76	52,3 ± 7,67	104,17 ± 38,58	95,1 ± 55,97

D.6 Respon kekuatan *mucoadhesive*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B ( <i>Carbopol</i> )	Interaksi A&B	Respon mukodesif
( 1 )	-1	-1	+1	89,8
A	+1	-1	-1	52,3
B	-1	+1	-1	104,17
A&B	+1	+1	+1	95,1

$$\text{Efek faktor A} = \frac{52,3+95,1}{2} - \frac{89,8+104,17}{2} = 73,7 - 96,98 = -23,28$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{104,17+95,1}{2} - \frac{89,8+52,3}{2} = 99,64 - 71,05 = +28,59$$

$$\text{Efek interaksi faktor A \& B} = \frac{89,8+95,1}{2} - \frac{52,3+104,17}{2} = 92,45 - 78,24 = +14,21$$

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

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

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

E.2 Tabulasi hasil serapan *Gliclazide*Tabulasi hasil disolusi *gliclazide*

Waktu sampling	Replikasi	Serapan			
		Formula (1)	Formula A	Formula B	Formula AB
15 menit	1	0,054	0,065	0,059	0,067
	2	0,051	0,067	0,065	0,078
	3	0,059	0,078	0,064	0,069
	4	0,069	0,069	0,059	0,078
	5	0,064	0,075	0,061	0,075
	6	0,075	0,080	0,057	0,069
30 menit	1	0,078	0,081	0,094	0,085
	2	0,080	0,085	0,085	0,080
	3	0,085	0,093	0,102	0,086
	4	0,088	0,088	0,081	0,085
	5	0,081	0,092	0,086	0,086
	6	0,086	0,094	0,085	0,094
45 menit	1	0,093	0,116	0,123	0,097
	2	0,094	0,120	0,097	0,102
	3	0,095	0,100	0,119	0,124
	4	0,088	0,102	0,107	0,116
	5	0,092	0,104	0,103	0,104
	6	0,097	0,100	0,104	0,119
60 menit	1	0,124	0,138	0,180	0,138
	2	0,116	0,144	0,138	0,149
	3	0,130	0,119	0,164	0,140
	4	0,119	0,121	0,159	0,120
	5	0,104	0,124	0,149	0,128
	6	0,120	0,123	0,138	0,130
90 menit	1	0,147	0,173	0,213	0,213
	2	0,140	0,159	0,163	0,175
	3	0,144	0,159	0,210	0,154
	4	0,128	0,178	0,206	0,159
	5	0,124	0,140	0,163	0,182
	6	0,140	0,147	0,170	0,178
120 menit	1	0,159	0,178	0,234	0,235
	2	0,199	0,258	0,202	0,240
	3	0,154	0,206	0,252	0,166
	4	0,164	0,222	0,234	0,202
	5	0,182	0,164	0,211	0,213
	6	0,164	0,174	0,213	0,213

180 menit	1	0,193	0,213	0,281	0,277
	2	0,252	0,277	0,226	0,295
	3	0,252	0,234	0,266	0,192
	4	0,193	0,238	0,296	0,232
	5	0,192	0,211	0,235	0,263
	6	0,252	0,213	0,232	0,264
240 menit	1	0,222	0,226	0,330	0,299
	2	0,299	0,235	0,296	0,355
	3	0,278	0,296	0,299	0,296
	4	0,199	0,295	0,299	0,296
	5	0,222	0,277	0,324	0,299
	6	0,350	0,252	0,266	0,284
300 menit	1	0,240	0,264	0,381	0,350
	2	0,350	0,330	0,324	0,400
	3	0,299	0,299	0,355	0,397
	4	0,247	0,371	0,397	0,299
	5	0,232	0,296	0,406	0,355
	6	0,350	0,278	0,404	0,320
360 menit	1	0,263	0,296	0,472	0,483
	2	0,355	0,355	0,350	0,409
	3	0,371	0,371	0,396	0,483
	4	0,252	0,395	0,431	0,397
	5	0,281	0,299	0,437	0,375
	6	0,355	0,281	0,446	0,397
420 menit	1	0,277	0,330	0,483	0,518
	2	0,381	0,400	0,409	0,446
	3	0,395	0,404	0,431	0,483
	4	0,299	0,437	0,472	0,497
	5	0,296	0,321	0,469	0,472
	6	0,375	0,320	0,483	0,576
480 menit	1	0,350	0,381	0,544	0,596
	2	0,436	0,435	0,501	0,592
	3	0,406	0,437	0,472	0,596
	4	0,371	0,501	0,478	0,568
	5	0,320	0,350	0,483	0,583
	6	0,435	0,395	0,544	0,655
540 menit	1	0,446	0,449	0,617	0,719
	2	0,446	0,454	0,524	0,655
	3	0,469	0,449	0,501	0,657
	4	0,437	0,524	0,592	0,625
	5	0,436	0,469	0,568	0,625

	6	0,522	0,583	0,592	0,758
600 menit	1	0,446	0,483	0,671	0,786
	2	0,617	0,478	0,568	0,733
	3	0,583	0,478	0,631	0,720
	4	0,472	0,543	0,655	0,719
	5	0,355	0,446	0,625	0,773
	6	0,564	0,583	0,655	0,758
660 menit	1	0,483	0,530	0,720	0,864
	2	0,671	0,543	0,628	0,788
	3	0,631	0,628	0,662	0,778
	4	0,598	0,619	0,720	0,801
	5	0,449	0,501	0,719	0,720
	6	0,615	0,592	0,733	0,853
720 menit	1	0,524	0,639	0,730	0,899
	2	0,720	0,619	0,696	0,862
	3	0,662	0,696	0,714	0,855
	4	0,628	0,625	0,733	0,893
	5	0,557	0,631	0,786	0,811
	6	0,623	0,623	0,783	0,888

### E.3 Tabulasi hasil penentuan persen pelepasan *Gliclazide*

Waktu uji (menit)	Replikasi	Jumlah <i>Gliclazide</i> yang terlepas (%)			
		(1)	A	B	AB
15	1	0,789	1,631	1,138	1,403
	2	0,542	1,391	1,608	2,686
	3	1,203	2,663	1,371	1,965
	4	2,030	1,948	1,137	2,685
	5	1,450	2,426	1,292	2,447
	6	2,528	2,823	0,980	1,965
30	1	2,779	2,909	3,884	3,253
	2	2,944	3,225	3,180	2,862
	3	3,359	3,869	4,510	3,336
	4	3,613	3,467	2,864	3,260
	5	3,038	3,788	3,257	3,339
	6	3,449	3,949	3,176	3,979
45	1	4,036	5,705	6,175	4,233
	2	4,119	6,022	4,137	4,638
	3	4,205	4,444	5,864	6,398
	4	3,634	4,598	4,916	5,761
	5	3,941	4,763	4,607	4,801

	6	4,379	4,446	4,683	6,000
60	1	6,621	7,482	10,669	7,539
	2	5,960	7,961	7,368	8,427
	3	7,125	5,977	9,419	7,715
	4	6,216	6,132	9,012	6,113
	5	4,854	6,374	8,231	6,750
	6	6,306	6,298	7,367	6,916
90	1	8,563	10,303	13,310	13,588
	2	7,979	9,196	9,365	10,557
	3	8,322	9,187	13,069	9,841
	4	6,998	10,691	12,739	9,270
	5	6,652	7,680	9,371	11,109
	6	7,995	8,238	9,914	10,798
120	1	9,601	10,756	15,024	15,423
	2	12,905	17,106	12,469	15,819
	3	9,195	12,968	16,430	11,975
	4	10,013	14,244	14,999	12,765
	5	11,488	9,628	13,179	13,654
	6	10,025	10,426	13,333	13,675
180	1	12,446	13,609	18,710	18,873
	2	17,360	18,711	14,415	20,312
	3	17,354	15,262	17,615	14,764
	4	10,812	15,593	19,936	15,237
	5	12,377	13,411	17,945	17,731
	6	17,361	13,580	14,892	17,818
240	1	14,934	14,699	22,720	20,737
	2	21,343	18,332	19,973	25,226
	3	19,598	20,270	20,292	22,694
	4	13,022	20,203	20,278	20,447
	5	14,928	18,727	22,193	20,726
	6	19,525	16,751	17,634	19,517
300	1	16,503	17,796	26,836	24,932
	2	25,677	23,117	22,272	28,968
	3	21,443	20,617	24,783	28,664
	4	17,064	22,058	28,058	20,797
	5	15,836	20,337	28,737	25,308
	6	25,668	18,904	28,529	22,508
360	1	18,494	20,435	34,097	35,727
	2	26,230	25,227	24,425	29,842
	3	21,516	26,445	28,127	35,713
	4	17,156	28,371	30,852	28,759

	5	19,896	20,684	31,314	27,047
	6	26,221	19,169	31,973	28,796
420	1	19,755	23,242	35,154	38,716
	2	28,524	28,937	29,172	32,971
	3	29,651	29,208	31,010	43,889
	4	21,550	22,781	34,240	36,932
	5	21,235	27,104	33,989	34,957
	6	28,018	22,446	35,046	43,280
480	1	25,898	27,418	40,102	45,149
	2	33,223	31,861	36,538	44,848
	3	30,727	31,988	34,387	45,163
	4	27,624	37,119	34,902	42,808
	5	23,425	24,966	35,270	44,021
	6	33,122	28,521	39,994	49,825
540	1	33,984	32,956	46,034	55,276
	2	34,252	33,546	38,537	50,133
	3	36,102	33,102	36,852	50,305
	4	33,236	39,147	44,016	47,592
	5	26,445	27,325	42,105	47,630
	6	40,505	34,554	43,983	58,365
600	1	34,166	35,847	50,504	60,934
	2	49,412	35,639	42,179	56,655
	3	46,496	35,593	47,214	55,618
	4	37,104	40,870	49,180	55,398
	5	31,306	32,871	46,780	55,032
	6	44,964	43,768	49,146	59,890
660	1	37,415	39,753	54,603	67,514
	2	53,025	40,999	47,107	61,339
	3	49,692	47,697	49,888	62,140
	4	46,722	47,117	54,511	62,266
	5	34,356	37,419	54,407	55,789
	6	48,433	44,746	54,407	66,608
720	1	41,009	48,622	55,682	70,670
	2	57,335	47,246	52,681	67,603
	3	52,498	53,351	54,238	67,083
	4	49,418	47,825	55,844	69,948
	5	43,452	47,932	55,520	63,377
	6	49,324	47,442	59,731	69,760



## E.4 Contoh perhitungan persen pelepasan Gliclazide

- Pada perhitungan pengambilan larutan uji Formula 1 replikasi 1

Diketahui : Serapan pada  $t_{15}$  = 0,054

Serapan pada  $t_{30}$  = 0,078

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

Pengambilan larutan uji pada  $t= 15$  menit

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

$$0,054 =0,036 x +0,0445$$

$$X= 0,265 \text{ ppm}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 0,265 mg *Gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2:

$$900 \text{ mL}/1000 \text{ mL} \times 0,265 \text{ mg} = 0,2385 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan } Gliclazide \text{ pada } t_{15} = 0,2385/30,23 \text{ mg} \times 100 \% = 0,789\%$$

- Pengambilan larutan uji pada  $t= 30$  menit

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

$$0,078=0,036 x +0,0445$$

$$X= 0,932 \text{ ppm}$$

Faktor koreksi

$$0,932+ (5 \text{ mL}/900 \text{ mL} \times 0,265)= 0,933 \text{ ppm}$$

Maka pada 1000 mL terdapat 0,933 mg *Gliclazide*

Dalam 900 mL media dapar HCl pH 1,2 :

$$900 \text{ mL}/1000 \text{ mL} \times 0,933= 0,840 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan } Gliclazide \text{ pada } t = 30 \text{ menit} : 0,840 \text{ mg}/30,23 \text{ mg} \times 100 \% =2,779\%$$

E.5 Tabulasi hasil penentuan DE<sub>720</sub>

Formula	Waktu uji (menit)	Rata-rata jumlah obat yang terlepaskan (%)	DE <sub>720</sub> (%)		
(1)	15	1,424	43,623		
	30	3,197			
	45	4,052			
	60	6,180			
	90	7,751			
	120	10,538			
	180	14,622			
	240	17,225			
	300	20,366			
	360	22,586			
	420	24,804			
	480	29,003			
	540	34,084			
	600	40,560			
	660	44,940			
	720	48,839			
	A	15		2,147	44,205
		30		3,534	
45		4,996			
60		6,704			
90		9,930			
120		12,521			
180		15,028			
240		18,164			
300		20,472			
360		23,389			
420		26,413			
480		30,312			
540		33,438			
600		37,431			
660		42,955			
720	48,736				
B	15	1,245	54,304		
	30	3,478			
	45	5,064			
	60	8,678			
	90	11,295			

	120	14,239	
	180	17,252	
	240	20,515	
	300	26,536	
	360	30,133	
	420	33,102	
	480	36,866	
	540	41,921	
	600	47,500	
	660	52,673	
	720	56,352	
AB	15	2,192	60,964
	30	3,334	
	45	5,306	
	60	7,243	
	90	10,860	
	120	13,842	
	180	17,456	
	240	21,558	
	300	25,196	
	360	30,981	
	420	38,457	
	480	45,302	
	540	51,550	
	600	57,254	
	660	62,609	
	720	68,074	

E.6 Contoh perhitungan  $DE_{720}$ 

Waktu	Kons (ppm)
0	0
15	0,265
30	0,932
45	1,349
60	2,21
90	2,85
120	3,183
180	4,128
240	4,934

300	5,434
360	6,073
420	6,463
480	8,491
540	11,16
600	11,16
660	12,19
720	13,33

- C pada  $t_{15} = 0,265$

Dalam 900 mL

$$900 \times 0,265 = 238,5$$

Maka dalam 1000 mL

$$238,5/1000 = 0,2385$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_{0^{15}} = (0,2385 \times 15) / 2 = 1,788$$

- C pada  $t_{30}$

Dalam 900 mL

$$900 \times 0,932 = 838,8$$

Faktor koreksi

$$238,5 + 838,8 = 1077,3$$

Maka Dalam 1000 mL

$$1077,3/1000 = 1,0773$$

- Perhitungan AUC

$$AUC_{15^{30}} = \frac{(0,2385 + 1,0773) \times 15}{2} = 9,8685$$

$$\text{Jumlah AUC total (AUC}_{0^{720}}) = 12052,81$$

$$DE_{720} = (12052,81/21765,6) \times 100 = 55,375$$

E.7 Respon DE<sub>720</sub>

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbopol <sup>l</sup> )	Interaksi A&B	Respon DE <sub>720</sub>
( 1 )	-1	-1	+1	43,623
A	+1	-1	-1	44,205
B	-1	+1	-1	54,304
A&B	+1	+1	+1	60,964

$$\text{Efek faktor A} = \frac{44,205+60,964}{2} - \frac{43,623+54,304}{2} = 52,58 - 48,96 = +3,62$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{54,304+60,964}{2} - \frac{43,623+44,205}{2} = 57,63 - 43,91 = +13,72$$

$$\text{Efek interaksi faktor A\&B} = \frac{43,623+60,964}{2} - \frac{44,205+54,304}{2} = 52,29 - 49,25 = +3,04$$

**F.Hasil analisis *Design Expert***

F.1 Hasil respon dan konstanta persamaan desain faktorial

**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 Prob > F	
Model	44512.83	3	14837.61	129.15	< 0.0001	Significant
A-HPMC	8970.67	1	8970.67	78.09	< 0.0001	
B-Carbopol	11094.00	1	11094.00	96.57	< 0.0001	
AB	24448.17	1	24448.17	212.81	< 0.0001	
Pure Error	2297.67	20	114.88			
Cor Total	46810.50	23				
Std. Dev.	10.72	R-Squared	0.9509			
Mean	91.75	Adj R-Squared	0.9436			
C.V. %	11.68	Pred R-	0.9293			

Squared  
 PRESS      3308.64      Adeq Precision      24.415

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	91.75	1	2.19	87.19	96.31	
A-HPMC	19.33	1	2.19	14.77	23.90	1.00
B-Carbopol	-21.50	1	2.19	-26.06	-16.94	1.00
AB	-31.92	1	2.19	-36.48	-27.35	1.00

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned}
 \text{Floating lag time} = & \\
 & +91.75 \\
 & +19.33 * A \\
 & -21.50 * B \\
 & -31.92 * AB
 \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned}
 \text{Floating lag time} = & \\
 & -2977.31667 \\
 & +21.97333 * \text{HPMC} \\
 & +35.51167 * \text{Carbopol} \\
 & -0.25533 * \text{HPMC} * \text{Carbopol}
 \end{aligned}$$

**Response 2 Floating duration time**

**ANOVA for selected factorial model**

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0.000	3	0.000		
A-HPMC	2.019E-028	1	2.019E-028		
B-Carbopol	2.019E-028	1	2.019E-028		

AB 2.019E-028 1 2.019E-028  
 Pure Error 0.000 20 0.000  
 Cor Total 0.000 23

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

Factor	Coefficient	Standard	95% CI		High VIF
	Estimate	Error	Low	High	
Intercept	12.00	1 3.626E-016	12.00	12.00	
A-HPMC	-3.626E-016	1 3.626E-016	-1.119E-015	3.938E-016	1.00
B-Carbopol	-3.626E-016	1 3.626E-016	-1.119E-015	3.938E-016	1.00
AB	3.626E-016	1 3.626E-016	-3.938E-016	1.119E-015	1.00

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{Floating duration time} = & \\ & +12.00000 \\ & -5.22140E-016 * \text{HPMC} \\ & -9.28249E-016 * \text{Carbopol} \\ & +5.80156E-018 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

**Response 3 Mucoadhesive****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	4683.70	3	1561.23	1.25	0.3543 not significant
A-HPMC	1626.34	1	1626.34	1.30	0.2868
B-Carbopol	2451.02	1	2451.02	1.96	0.1988
AB	606.34	1	606.34	0.49	0.5057
Pure Error	9991.03	8	1248.88		
Cor Total	14674.73	11			

Std. Dev.	35.34	R-Squared	0.3192
Mean	85.34	Adj R-Squared	0.0639
C.V. %	41.41	Pred R-Squared	-0.5319
PRESS	22479.81	Adeq Precision	2.542

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	85.34	1	10.20	61.82	108.87		
A-HPMC	-11.64	1	10.20	-35.17	11.88	1.00	
B-Carbopol	14.29	1	10.20	-9.23	37.82	1.00	
AB	7.11	1	10.20	-16.42	30.63	1.00	

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned} \text{Mucoadhesive} = & \\ & +85.34 \\ & -11.64 * A \\ & +14.29 * B \\ & +7.11 * AB \end{aligned}$$



**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{Mucoadhesive} = & \\ & +779.40667 \\ & -5.48067 * \text{HPMC} \\ & -6.95867 * \text{Carbopol} \\ & +0.056867 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

**Response 4 DE 720****ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	1260.74	3	420.25	21.76	< 0.0001	significant
A-HPMC	78.01	1	78.01	4.04	0.0581	
B-Carbopol	1126.83	1	1126.83	58.36	< 0.0001	
AB	55.91	1	55.91	2.90	0.1043	
Pure Error	386.19	20	19.31			
Cor Total	1646.93	23				

Std. Dev.	4.39	R-Squared	0.7655
Mean	50.78	Adj R-Squared	0.7303
C.V. %	8.65	Pred R-Squared	0.6623
PRESS	556.11	Adeq Precision	9.649

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			
	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	50.78	1	0.90	48.91	52.65	
A-HPMC	1.80	1	0.90	-0.068	3.67	1.00
B-Carbopol	6.85	1	0.90	4.98	8.72	1.00
AB	1.53	1	0.90	-0.34	3.40	1.00

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned} \text{DE 720} = & \\ & +50.78 \\ & +1.80 * A \\ & +6.85 * B \\ & +1.53 * AB \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{DE 720} = & \\ & +118.76733 \\ & -0.83257 * \text{HPMC} \\ & -1.11577 * \text{Carbopol} \\ & +0.012210 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

**Constraints**

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	135	160	1	1	3
B:Carbopol	is in range	70	90	1	1	3
Floating lag time	is in range	25	600	1	1	3
Mucoadhesive	is in range	50	100	1	1	3
DE 720	is in range	49.72	60.42	1	1	3

**F.2 Susunan komposisi HPMC dan carbopol yang memenuhi respon optimum**

No.	HPMC	Carbopol	floating lag time	mucoadhesive	DE	Desirability
1	159,493	89,876	125,313	99,911	60,116	1.000
2	136,209	76,971	62,086	68,146	49,869	1.000

**Constraints**

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	135	160	1	1	3
B:Carbopol	is in range	70	90	1	1	3
Floating lag time	is in range	25	600	1	1	3
Mucoadhesive	is in range	50	100	1	1	3

DE 720 is in range 49.72 60.42 1 1 3

- **Solutions**

Number	HPMC	Carbopol	Floating lag time	Mucoadhesive	DE 720	Desirability
1	138.438	86.250	78.758	99.493	53.064	1.000
2	137.500	82.000	77.090	96.376	50.464	1.000
3	157.500	88.000	69.590	92.011	58.681	1.000
4	159.375	83.250	93.275	81.122	55.191	1.000
5	137.587	85.011	78.327	98.911	52.177	1.000
6	153.626	84.494	84.533	87.625	55.079	1.000
7	151.479	82.093	91.277	85.101	52.890	1.000
8	147.048	86.425	77.979	94.779	55.082	1.000
9	138.293	83.964	78.306	97.506	51.723	1.000
10	140.317	86.328	78.641	98.491	53.525	1.000
11	154.720	78.998	106.919	76.774	51.047	1.000
12	153.695	78.987	105.112	77.767	50.903	1.000
13	152.661	86.107	78.554	91.055	56.094	1.000
14	152.320	84.560	83.789	88.620	54.868	1.000
15	153.828	82.090	93.666	83.188	53.287	1.000
16	138.068	85.938	78.696	99.427	52.805	1.000
17	155.351	80.740	100.817	79.418	52.491	1.000
18	142.153	87.375	77.693	98.619	54.581	1.000
19	138.346	85.600	78.641	98.956	52.671	1.000
20	138.790	84.579	78.617	97.730	52.175	1.000
21	145.386	83.347	83.091	91.691	52.682	1.000
22	150.050	85.328	80.771	91.353	54.965	1.000
23	143.441	84.241	80.749	94.204	52.891	1.000
24	154.396	89.345	65.871	95.938	58.965	1.000
25	146.379	85.690	79.411	94.155	54.440	1.000
26	157.052	79.134	110.496	74.738	51.464	1.000
27	137.024	85.172	78.262	99.409	52.152	1.000
28	152.522	89.194	67.961	96.430	58.368	1.000
29	156.347	80.845	101.709	78.734	52.727	1.000
30	143.241	85.469	79.352	95.800	53.629	1.000
31	156.266	78.543	111.704	74.368	50.890	1.000

32	157.984	79.638	109.713	74.844	51.998	1.000
33	137.269	84.849	78.168	98.979	52.021	1.000
34	154.971	87.205	74.072	91.741	57.452	1.000
35	139.829	80.917	79.711	93.396	50.217	1.000
36	150.114	79.504	97.191	82.124	50.802	1.000
37	143.242	88.542	76.086	99.446	55.575	1.000
38	138.108	86.505	78.838	99.911	53.137	1.000
39	158.568	79.028	113.704	73.033	51.580	1.000
40	139.460	80.789	79.239	93.597	50.084	1.000
41	140.951	85.005	79.229	96.730	52.865	1.000
42	139.382	84.664	78.834	97.415	52.343	1.000
43	149.554	78.872	97.944	81.685	50.275	1.000
44	139.308	81.670	78.982	94.580	50.576	1.000
45	156.083	88.875	66.493	94.364	59.030	1.000
46	148.600	86.576	77.465	94.127	55.534	1.000
47	157.248	78.796	112.411	73.875	51.218	1.000
48	146.635	83.485	83.690	90.956	53.006	1.000
49	157.365	81.171	101.542	78.484	53.147	1.000
50	143.324	82.203	82.904	91.856	51.575	1.000
51	150.850	82.338	89.905	86.008	52.961	1.000
<b>52</b>	<b>136.209</b>	<b>82.231</b>	<b>75.921</b>	<b>97.613</b>	<b>50.373</b>	<b>1.000</b>
53	158.517	78.625	115.615	72.254	51.242	1.000
<b>54</b>	<b>159.493</b>	<b>77.384</b>	<b>123.933</b>	<b>68.650</b>	<b>50.335</b>	<b>1.000</b>
55	154.578	78.663	107.987	76.301	50.770	1.000
56	158.789	89.364	62.086	94.222	60.116	1.000
<b>57</b>	<b>148.969</b>	<b>89.876</b>	<b>69.083</b>	<b>98.914</b>	<b>57.937</b>	<b>1.000</b>
58	144.089	80.835	85.407	89.549	50.826	1.000
59	144.709	88.089	75.807	98.217	55.645	1.000
60	144.771	81.401	85.493	89.668	51.300	1.000
61	144.095	80.738	85.538	89.425	50.765	1.000
62	155.334	81.132	99.169	80.167	52.794	1.000
63	158.692	81.258	102.762	77.516	53.428	1.000
64	143.722	82.587	82.840	92.002	51.888	1.000
65	144.968	85.107	80.155	94.264	53.757	1.000
66	143.480	85.013	79.899	95.105	53.390	1.000

67	151.221	82.170	90.778	85.437	52.903	1.000
68	144.387	88.600	75.281	99.010	55.897	1.000
69	139.751	87.206	78.530	99.682	53.919	1.000
70	158.446	79.262	112.329	73.633	51.755	1.000
71	158.635	82.356	97.208	79.830	54.321	1.000
72	156.991	87.523	72.026	91.314	58.176	1.000
73	148.121	83.193	85.339	89.440	53.082	1.000
74	159.354	77.953	120.683	69.995	50.791	1.000
75	140.076	87.108	78.459	99.414	53.936	1.000
76	150.022	87.015	76.052	94.024	56.167	1.000
77	157.941	81.317	101.555	78.282	53.357	1.000
78	137.834	84.288	78.164	98.115	51.818	1.000
79	139.689	81.892	79.375	94.480	50.770	1.000
80	140.428	80.960	80.482	92.913	50.335	1.000
<b>81</b>	<b>159.160</b>	<b>76.971</b>	<b>125.313</b>	<b>68.146</b>	<b>49.956</b>	<b>1.000</b>
82	157.627	78.833	112.939	73.570	51.297	1.000
83	148.115	83.015	85.745	89.183	52.958	1.000
84	144.145	87.439	76.940	97.678	55.089	1.000
85	146.691	80.223	90.067	86.402	50.814	1.000
86	156.029	81.208	99.713	79.711	52.964	1.000
87	148.571	82.658	86.965	88.305	52.791	1.000
88	155.290	88.460	68.783	93.925	58.505	1.000
89	151.151	87.674	73.745	94.501	56.907	1.000
90	154.353	80.633	99.881	80.111	52.256	1.000
91	156.427	77.231	117.821	71.665	49.869	1.000
92	142.465	84.147	80.378	94.770	52.640	1.000
93	154.473	87.314	73.789	92.200	57.420	1.000
94	143.213	86.811	77.932	97.407	54.472	1.000
95	156.120	82.994	92.056	83.060	54.390	1.000
96	149.963	78.593	99.469	80.840	50.129	1.000
97	146.498	81.775	86.838	88.710	51.831	1.000
98	139.039	85.452	78.720	98.390	52.733	1.000
99	138.559	84.108	78.467	97.451	51.857	1.000
100	156.830	81.163	100.908	78.932	53.056	1.000

F.3 Perhitungan persyaratan nilai  $DE_{720}$  untuk *gliclazide*

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

Batas bawah:

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

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

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

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

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

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

Batas atas

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

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

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

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

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

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

**G. Dokumentasi Penelitian**



