



**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI TABLET  
*MICROSPHERES* METFORMIN HIDROKLORIDA  
DENGAN POLIMER KITOSAN**

**SKRIPSI**

Oleh

**Yuli Antika Wahyuni**

**NIM 132210101072**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI TABLET  
*MICROSPHERES* METFORMIN HIDROKLORIDA  
DENGAN POLIMER KITOSAN**

**SKRIPSI**

diajukan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Yuli Antika Wahyuni**

**NIM 132210101072**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua tercinta, Ibu Andayani dan Bapak Abdul Azis;
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt dan Ibu Lusya Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing;
3. Kakak dan adik penulis: Ahmad Wahyuris, Qonita Putri Sabrina dan Nia Urbani;
4. Sahabat penulis Ulala, teman-teman penelitian *microspheres*, teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasetika dan angkatan Farmasetamol;
5. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

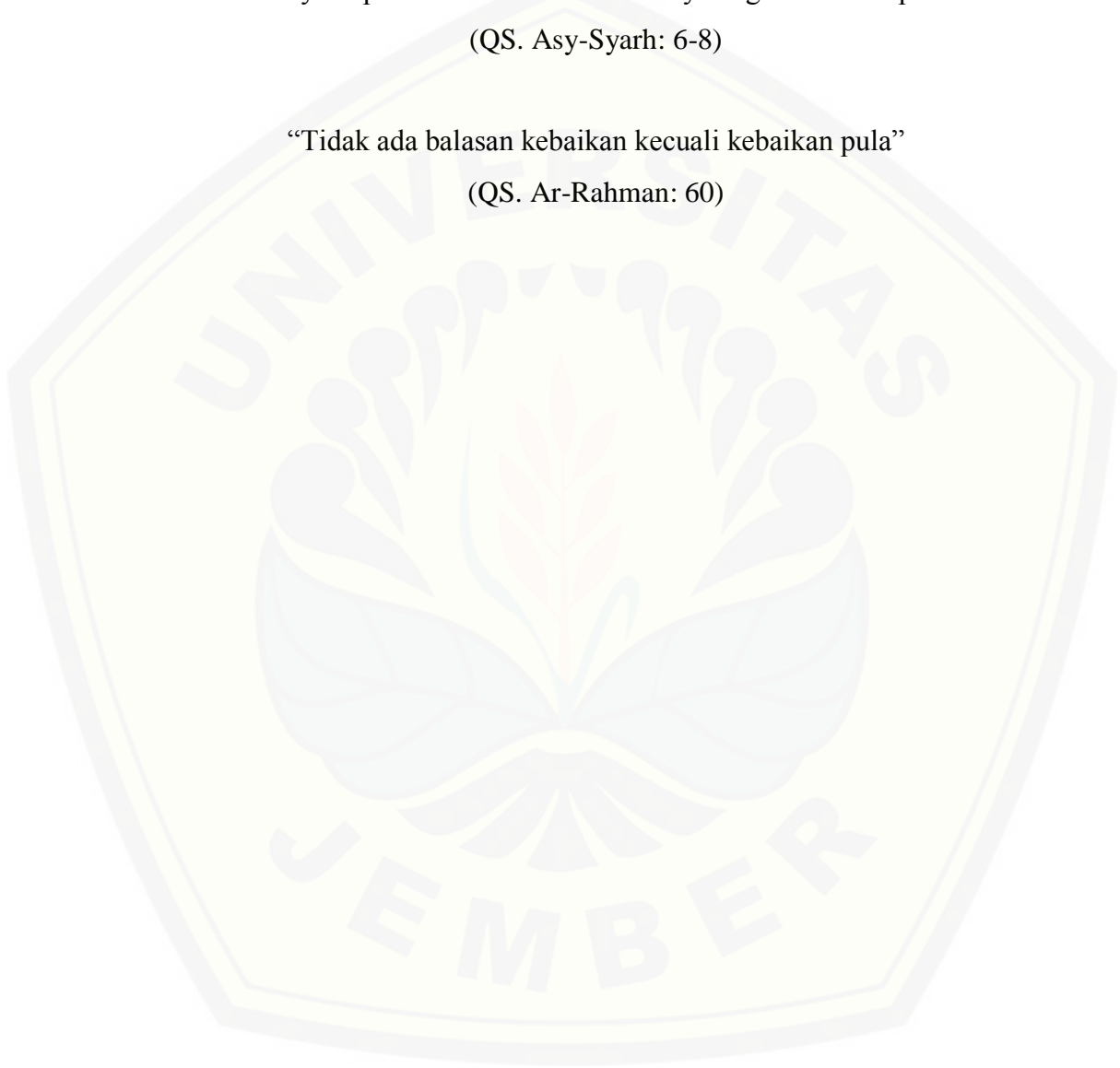
**MOTO**

“Sesungguhnya sesudah kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai dari suatu urusan, tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya engkau berharap.”

(QS. Asy-Syarah: 6-8)

“Tidak ada balasan kebaikan kecuali kebaikan pula”

(QS. Ar-Rahman: 60)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yuli Antika Wahyuni

NIM : 132210101072

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Profil Disolusi dan Evaluasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida dengan Polimer Kitosan” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang dijunjung tinggi.

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

Jember, Juli 2017

Yang menyatakan,

(Yuli Antika Wahyuni)

NIM 132210101072

**SKRIPSI**

**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI TABLET  
MICROSPHERES METFORMIN HIDROKLORIDA  
DENGAN POLIMER KITOSAN**

Oleh

Yuli Antika Wahyuni

132210101072

Pembimbing:

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

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

**PENGESAHAN**

Skripsi ini berjudul “Profil Disolusi dan Evaluasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida dengan Polimer Kitosan” karya Yuli Antika Wahyuni telah diuji dan disahkan pada

hari, tanggal : Kamis, 27 Juli 2017

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan  
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

## RINGKASAN

**Profil Disolusi dan Evaluasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida dengan Polimer Kitosan;** Yuli Antika Wahyuni, 132210101072; 2017; 108 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Metformin hidroklorida adalah *first line* terapi diabetes melitus tipe 2. Permasalahan dalam terapi metformin hidroklorida antara lain membutuhkan dosis yang besar, bioavailabilitas rendah dan tingginya kasus gangguan saluran pencernaan. Penggunaan metformin hidroklorida dengan dosis besar dan berulang memungkinkan terjadinya efek samping pada *gastrointestinal*. Perlu pengembangan formulasi sediaan metformin hidroklorida untuk mencapai terapi optimum dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Sistem pelepasan terkendali dapat meningkatkan waktu paruh, mengurangi efek samping obat, dan mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Salah satu sistem pelepasan terkendali adalah *microspheres*. *Microspheres* merupakan sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1-1000  $\mu\text{m}$  yang digunakan sebagai pembawa obat dalam sistem pelepasan terkendali. Metformin hidroklorida dalam *microspheres* menunjukkan peningkatan waktu paruh metformin hidroklorida sehingga meningkatkan durasi aksi obat.

Pemberian obat secara peroral adalah rute yang paling banyak digunakan. Pada umumnya, sediaan oral memiliki penghantaran obat konvensional dengan pelepasan dan absorpsi cepat. *Microspheres* yang diformulasikan ke dalam bentuk tablet bertujuan untuk mengontrol atau memodifikasi pelepasan obat.

Kitosan merupakan polimer alami yang dihasilkan dari deasetilasi kitin, tidak toksik, tidak mengiritasi, *biocompatible* dan *biodegradable*. Kitosan memiliki sifat mukoadesif sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan pelepasan obat. *Microspheres* kitosan dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan yang mudah terdegradasi seperti protein dan meningkatkan *uptake* bahan hidrofilik untuk menembus lapisan epitel.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil disolusi formula optimum *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan pada



penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi *et al.* (2015) dan Alhakimi (2015). Formula optimum *microspheres* metformin hidroklorida dipilih berdasarkan nilai *entrapment efficiency* yang paling tinggi. Dua formula *microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency* yang tertinggi diformulasikan ke dalam sediaan tablet untuk mengetahui evaluasi dan profil disolusinya. Ada tiga formula tablet yang digunakan, satu formula tablet merupakan tablet yang tidak mengandung *microspheres*. Tablet konvensional ini digunakan untuk membandingkan evaluasi dan profil disolusi dengan tablet *microspheres*.

Masing-masing formula *microspheres* berbeda konsentrasi polimer kitosan yang digunakan dan kecepatan pengadukannya. Hasil penentuan nilai *entrapment efficiency* menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer kitosan dan semakin tinggi kecepatan pengadukan, maka semakin tinggi nilai *entrapment efficiency*. Hasil penentuan ukuran *microspheres* menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi polimer kitosan dapat meningkatkan ukuran partikel, sedangkan peningkatan kecepatan pengadukan dapat menurunkan ukuran partikel.

Ketiga formula tablet memiliki sifat alir yang baik. Tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, dan kerapuhan. Kekerasan tablet formula 2 dan 3 telah sesuai dengan kekerasan yang diinginkan yaitu 6-8 Kg, namun tablet formula 1 memiliki kekerasan diluar rentang tersebut yaitu 10,6 Kg. Profil pelepasan tablet formula 1 lebih cepat mengalami kenaikan lalu mengalami penurunan setelah menit ke-240. Sedangkan formula 2 dan 3 mengalami kenaikan yang cepat pada menit ke-15 lalu pelepasan naik secara perlahan sampai menit ke-480.  $DE_{480}$  formula 1 paling besar daripada formula 2 dan 3.  $DE_{480}$  formula 1, 2, dan 3 berturut-turut yaitu 59,258 %; 36,024 % dan 40,112 %. Kinetika pelepasan formula 1 mengikuti model Korsmeyer-Peppas, formula 2 dan 3 mengikuti orde 1. Hubungan nilai *entrapment efficiency* dengan  $DE_{480}$  adalah semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* maka semakin tinggi pula nilai  $DE_{480}$ .

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Profil Disolusi dan Evaluasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida dengan Polimer Kitosan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Orang tua tercinta, Ibu Andayani dan Bapak Abdul Azis yang telah memberikan cinta kasih dan alunan doa tak terhingga yang selalu mengiringi langkah penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Fransiska Maria Christanty, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran dan meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan bantuan, dukungan dan perhatian kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini;
6. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmunya kepada penulis selama perkuliahan;
7. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, dan Mbak Hani yang telah membantu penulis saat melakukan penelitian di laboratorium farmasetika dan kimia;

8. Kakak dan adik tercinta: Ahmad Wahyuris, Qonita Putri Sabrina dan Nia Urbani yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis;
9. Teman seperjuangan *microspheres crew*: Stella Christa Santoso, Atika Sari Dyah Permatasari, dan Nur Khijjatul Meiliyah yang telah memberikan semangat, dukungan, bantuan dan suka duka saat melakukan penelitian;
10. Sahabat Ulala: Sri Anita PAW, Nur Marlinah, Zulfiah Nur Fajriani dan Wilda Yuniar yang telah memberikan semangat, dukungan dan suka duka selama perkuliahan hingga saat ini;
11. Teman-teman seperjuangan di laboratorium farmasetika yang telah memberikan semangat, dukungan, dan masukan kepada penulis;
12. Teman-teman angkatan 2013 Farmasetamol yang sudah menemani dan berbagi suka duka bersama selama perkuliahan;
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa dan ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, Juli 2017

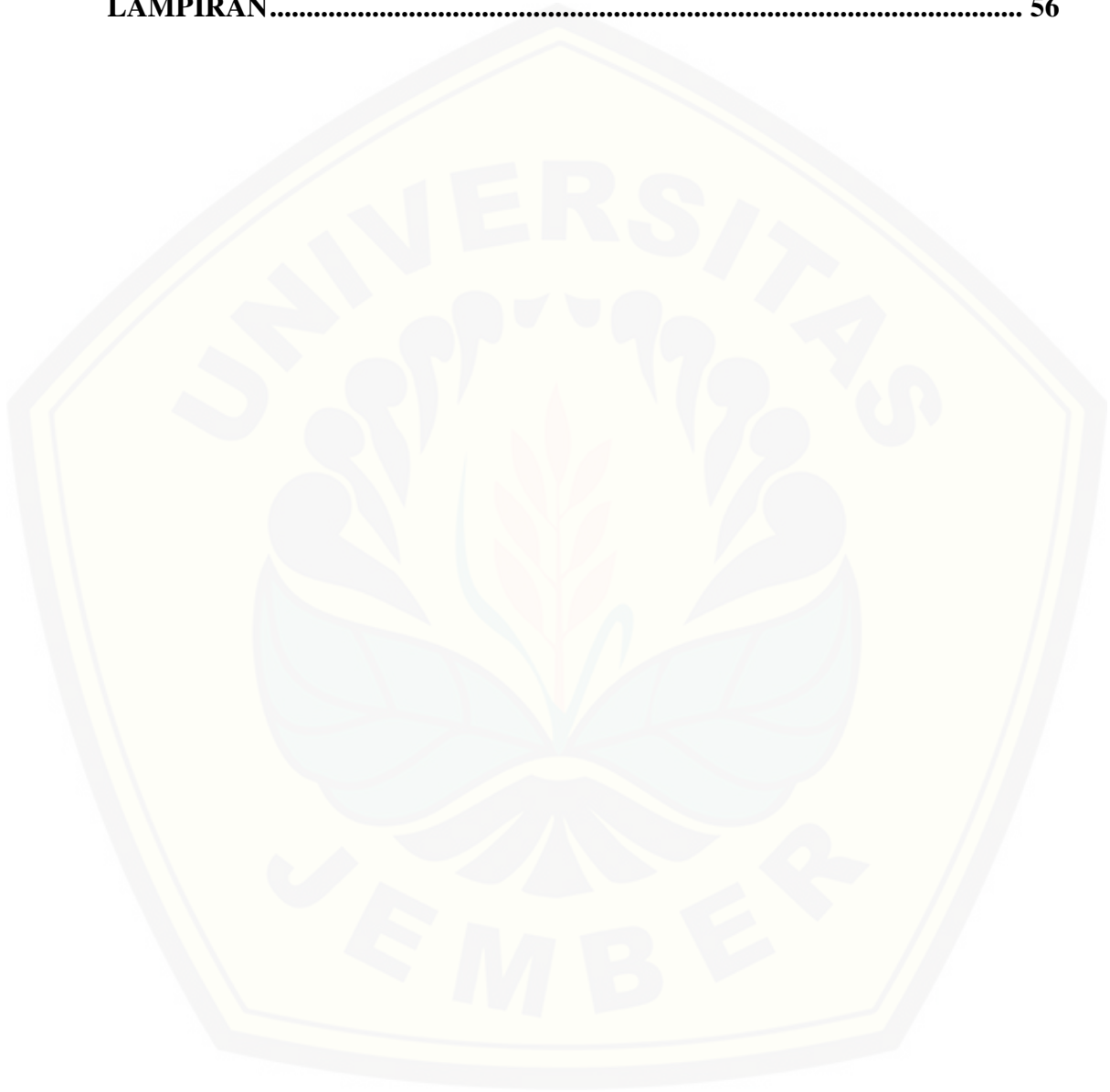
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 <i>Microspheres</i></b> .....	6
2.1.1 Preparasi <i>Microspheres</i> .....	7
2.1.2 Metode <i>Non-Aqueous Solvent Evaporation</i> .....	9
2.1.3 Karakterisasi <i>Microspheres</i> .....	9
<b>2.2 Metformin Hidroklorida</b> .....	11
<b>2.3 Kitosan</b> .....	12
<b>2.4 Tablet</b> .....	13
2.4.1 Metode Pembuatan Tablet.....	14
2.4.2 Evaluasi Campuran Serbuk.....	16
2.4.3 Evaluasi Sediaan Tablet .....	18

2.5 Disolusi .....	20
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan.....	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
3.4 Prosedur Penelitian.....	26
3.4.1 Pemilihan Formula Optimum.....	26
3.4.2 Pembuatan <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida .....	26
3.4.3 Karakterisasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida.....	27
3.4.4 Pembuatan Tablet <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida dengan Metode Kempa Langsung.....	28
3.4.5 Evaluasi Campuran Serbuk <i>Microspheres</i> dan Eksiipien ..	29
3.4.6 Evaluasi Tablet <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida....	30
3.4.7 Analisis Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida .....	32
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>33</b>
4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida dengan Polimer Kitosan .....	33
4.2 Hasil Karakterisasi <i>Microspheres</i> .....	34
4.2.1 Penentuan <i>Entrapment Efficiency Microspheres</i> .....	34
4.2.2 Hasil Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM).....	37
4.3 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk <i>Microspheres</i> dan Eksiipien ..	39
4.3.1 Hasil Pengujian Sudut Diam .....	39
4.3.2 Hasil Uji Indeks Kompresibilitas .....	40
4.4 Hasil Evaluasi Evaluasi Tablet <i>Microspheres</i> .....	41
4.4.1 Hasil Uji Keseragaman Ukuran .....	41
4.4.2 Hasil Uji Keseragaman Sediaan.....	41
4.4.3 Hasil Uji Kekerasan.....	42
4.4.4 Hasil Uji Kerapuhan.....	42
4.4.5 Hasil Uji Disolusi .....	43
4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida .....	47

<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	<b>48</b>
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	<b>48</b>
<b>5.2 Penutup</b> .....	<b>48</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>50</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>56</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir .....	16
2.2 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir .....	17
2.3 Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya .....	17
2.4 Nilai <i>hausner ratio</i> dan kategorinya .....	18
2.5 Penggunaan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan.....	19
3.1 Formula <i>microspheres</i> metformin hidroklorida.....	26
3.2 Preparasi <i>microspheres</i> metformin hidroklorida.....	27
3.3 Formula tablet <i>microspheres</i> metformin hidroklorida .....	29
4.1 Organoleptis <i>microspheres</i> .....	33
4.2 Hasil penentuan nilai <i>entrapment efficiency</i> .....	36
4.3 Hasil penentuan ukuran partikel <i>microspheres</i> .....	37
4.4 Bentuk dan morfologi <i>microspheres</i> .....	38
4.5 Hasil pengujian sudut diam.....	40
4.6 Hasil penentuan indeks kompresibilitas .....	40
4.7 Hasil uji keseragaman ukuran .....	41
4.8 Hasil uji keseragaman kandungan.....	41
4.9 Hasil uji kekerasan .....	42
4.10 Hasil uji kerapuhan .....	43
4.11 Hasil DE <sub>480</sub> .....	46
4.12 Hasil analisis kinetika pelepasan.....	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Morfologi <i>microspheres</i> .....	6
2.2 Skema empat prinsip tahapan preparasi <i>microspheres</i> dengan teknik <i>solvent evaporation</i> .....	8
2.3 Struktur metformin hidroklorida .....	11
2.4 Struktur kitosan .....	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian .....	25
4.1 <i>Microspheres</i> metformin hidroklorida .....	34
4.2 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam <i>aquadest</i> .....	35
4.3 Kurva baku metformin hidroklorida dalam <i>aquadest</i> .....	35
4.4 Hasil analisis bentuk dan morfologi permukaan <i>microspheres</i> metformin hidroklorida .....	39
4.5 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8 .....	43
4.6 Kurva baku metformin hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8 .....	44
4.7 Profil pelepasan tablet <i>microspheres</i> metformin hidroklorida .....	45



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Metformin Hidroklorida .....	56
B. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan .....	57
C. Hasil Scanning Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam <i>Aquadest</i> .....	58
D. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam <i>Aquadest</i> .....	61
E. Hasil Perhitungan Nilai <i>Entrapment Efficiency Microspheres</i> .....	62
F. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel <i>Microspheres</i> Menggunakan SEM .....	64
G. Perhitungan Jumlah <i>Microspheres</i> yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida untuk Pembuatan Tablet .....	65
H. Hasil Pengujian Sudut Diam Campuran Serbuk .....	66
I. Hasil Pengujian Indeks Kompresibilitas Campuran Serbuk .....	67
J. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran Tablet .....	67
K. Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet .....	68
L. Hasil Pengujian Kekerasan Tablet .....	70
M. Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet .....	70
N. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8 .....	71
O. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8 .....	74
P. Hasil Uji Disolusi Tablet .....	75
Q. Profil Pelepasan .....	80
R. Hasil Perhitungan $DE_{480}$ .....	82
S. Plot Kinetika Pelepasan .....	85
T. Dokumentasi Penelitian .....	87

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Metformin hidroklorida merupakan obat antidiabetes melitus tipe 2 golongan biguanida yang memiliki mekanisme kerja dengan meningkatkan sensitifitas insulin yang disekresi pada hepar dan jaringan perifer (Anonim, 2009). Metformin hidroklorida adalah *first line* terapi diabetes melitus tipe 2 karena tidak menyebabkan hipoglikemia (Ghodake *et al.*, 2010). Dosis metformin hidroklorida yang biasa digunakan sebesar 500 mg untuk pemakaian 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari (Sweetman, 2009). Metformin hidroklorida memiliki waktu paruh biologis yang pendek yaitu sekitar 4,5 jam dan umumnya dibutuhkan dosis 1,5-3 g/hari, sehingga untuk mempertahankan kadar obat plasma tetap efektif diperlukan penggunaan 2-3 kali sehari (Nayak *et al.*, 2014). Permasalahan dalam terapi metformin hidroklorida antara lain membutuhkan dosis yang besar (1,5-3 g/hari), bioavailabilitas rendah (50%-60%) dan tingginya kasus gangguan saluran pencernaan (30%) (Chandira *et al.*, 2010). Penggunaan metformin hidroklorida dengan dosis besar dan berulang memungkinkan terjadinya efek samping pada *gastrointestinal* seperti perut terasa tidak nyaman, mual dan diare selama penggunaan obat (Anonim, 2009). Perlu pengembangan formulasi sediaan metformin hidroklorida untuk mencapai terapi optimum dan meningkatkan kepatuhan pasien (Chandira *et al.*, 2010).

Salah satu sistem penghantaran obat untuk memperbaiki masalah-masalah dalam sistem penghantaran obat adalah pelepasan obat terkendali yang pelepasannya dapat ditentukan, dikendalikan serta diprediksi. Obat yang diberikan secara per oral berada lebih lama di *gastrointestinal* untuk kemudian dilepaskan secara perlahan. Sistem pelepasan terkendali dapat meningkatkan durasi waktu paruh obat, mengurangi efek samping obat, dan mengurangi frekuensi pemberian dosis obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi (Narang, 2011; Ami *et al.*, 2012).

*Microspheres* merupakan sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1-1000  $\mu\text{m}$  yang digunakan sebagai pembawa obat dalam sistem pelepasan obat

terkendali. Pemberian obat dalam *microspheres* dapat meningkatkan kesembuhan pasien dengan cara melokalisasi obat pada daerah aksi dengan memperpanjang waktu pelepasan obat (Wise, 2000). Metformin hidroklorida dalam *microspheres* menunjukkan peningkatan waktu paruh metformin hidroklorida dari  $4,5 \pm 2,41$  jam menjadi  $14,12 \pm 4,81$  jam sehingga meningkatkan durasi aksi obat dalam tubuh (Pandit *et al.*, 2013).

Metode preparasi *microspheres* yang sering digunakan adalah *solvent evaporation*, *phase-separation*, dan *spray drying*. Metode *solvent evaporation* adalah teknik yang paling sering digunakan karena ekonomis, sederhana dan mudah dilakukan. Metode pembuatan *microspheres* ini telah dikembangkan sejak akhir 1970 (Naik *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2013). Metode *solvent evaporation* dilakukan dengan cara *non-aqueous solvent evaporation* karena cocok untuk bahan obat yang bersifat larut air atau hidrofilik seperti metformin hidroklorida (Garud & Garud, 2012; Patel *et al.*, 2013). Metode *non-aqueous solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan obat dan polimer ke dalam pelarut yang sesuai kemudian diemulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik (O'Donnell & McGinity, 1997). Pembuatan *microspheres* dengan metode *non-aqueous solvent evaporation* diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas metformin hidroklorida melalui mekanisme difusi dan meminimalkan efek samping di *gastrointestinal* (Maji *et al.*, 2012).

Sediaan metformin hidroklorida yang beredar di pasaran adalah sediaan peroral yaitu tablet. Dibandingkan sediaan kapsul, tablet memiliki kelebihan dalam kemudahan pemberian dosis yang akurat. Dosis dapat didistribusikan secara seragam dalam keseluruhan tablet sehingga tablet dapat dipotong menjadi dua bagian atau lebih. Selain itu, kontak langsung antara obat yang inkompatibel dapat dicegah dengan membuat tablet menjadi berlapis (Siregar, 2010). Rute pemberian obat secara peroral adalah rute yang paling banyak digunakan. Pada umumnya, sediaan oral memiliki sistem penghantaran obat konvensional dengan pelepasan dan absorpsi cepat (Ummadi *et al.*, 2013). *Microspheres* yang diformulasikan ke dalam bentuk tablet bertujuan untuk mengontrol atau memodifikasi pelepasan obat. Pembuatan tablet (*single unit*) dari *microspheres*

(*multiple unit*) akan menghasilkan bentuk kompak yang cepat terpecah menjadi banyak sub-unit setelah dikonsumsi dan dapat mencapai konsentrasi obat yang lebih seragam dalam tubuh (Sengel *et al.*, 2006).

Polimer yang sering digunakan dalam preparasi *microspheres* antara lain kitosan, alginat, polivinil alkohol, gelatin, akasia, karboksimetil selulosa, metil selulosa, agar, kasein, pektin atau kombinasi polimer tersebut (Rijal *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah polimer kitosan. *Microspheres* dengan polimer kitosan memberikan waktu penundaan yang paling baik (15 jam) daripada etil selulosa, HPMC dan karbopol (Garud & Garud, 2012). Kitosan memiliki sifat bioadesif dalam saluran cerna (mukoadesif) sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan dapat memperpanjang waktu pelepasan obat (Umar *et al.*, 2014). Kitosan merupakan polimer alami yang dihasilkan dari deasetilasi kitin, tidak toksik, tidak mengiritasi, *biocompatible* dan *biodegradable*. Pada umumnya, kitosan banyak digunakan sebagai agen penyalut, bahan pengikat tablet, bahan penghancur tablet, agen peningkat viskositas dan bahan *mucoadhesive* (Rowe *et al.*, 2009). *Microspheres* kitosan digunakan untuk pelepasan terkendali banyak obat, meningkatkan bioavailabilitas bahan yang mudah terdegradasi seperti protein dan meningkatkan *uptake* bahan hidrofilik untuk menembus lapisan epitel (Sinha *et al.*, 2004).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi *et al.* (2015) dan Alhakimi (2015), masing-masing 2 formula optimum *microspheres* metformin hidroklorida dengan nilai *entrapment efficiency* sebesar 70,869%; 85,762%; 70,600%; dan 81,191%. Formula optimum pada penelitian tersebut belum dilakukan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan untuk memberikan gambaran profil pelepasan obat saat berada di dalam tubuh. Hal ini penting untuk menilai keberhasilan suatu formulasi sediaan, terutama sediaan lepas lambat dengan laju pelepasan obat terkendali (Sulaiman, 2007). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui profil disolusi dari formula optimum hasil penelitian sebelumnya.

Pada penelitian ini akan dilakukan evaluasi dan uji disolusi terhadap *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan yang diformulasikan ke dalam bentuk sediaan tablet. Pembuatan tablet dari

*microspheres* metformin hidroklorida-kitosan, dilakukan dengan menggunakan metode kempa langsung. Metode ini dipilih karena tahap pembuatannya paling singkat dan memerlukan alat, waktu dan tenaga yang lebih sedikit daripada metode granulasi (Hadisoewignyo, 2015). Selanjutnya, dilakukan evaluasi dan uji disolusi terhadap tablet *microspheres* metformin hidroklorida-kitosan. Profil disolusi ditentukan menggunakan *dissolution efficiency* karena dapat menggambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah hasil evaluasi tablet *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan?
2. Berapa *dissolution efficiency* formula optimum *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet?
3. Bagaimanakah hubungan nilai *entrapment efficiency* dan *dissolution efficiency* *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet?

## 1.3 Tujuan

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil evaluasi tablet *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan.
2. Mengetahui *dissolution efficiency* formula optimum *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet.
3. Mengetahui hubungan nilai *entrapment efficiency* dan *dissolution efficiency* *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet.

#### 1.4 Manfaat

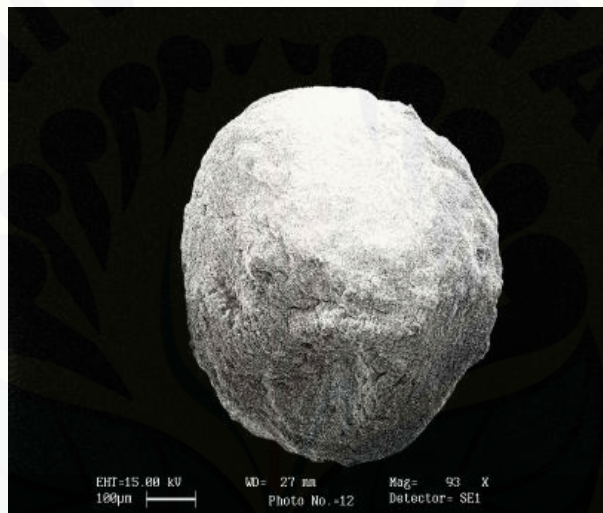
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial dan dalam pengembangan produk obat metformin hidroklorida.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*

*Microspheres* juga dikenal sebagai mikropartikel berbentuk sferis dengan diameter 1-1000 mikrometer. *Microspheres* merupakan sediaan *multiple* unit yang terdiri dari polimer dan partikel obat yang terdispersi secara molekuler. *Microspheres* digunakan sebagai pembawa obat dalam sistem penghantaran obat terkendali (Sahil *et al.*, 2011; Sappidi *et al.*, 2014). Morfologi permukaan dan bentuk *microspheres* dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.1 Morfologi *microspheres* (Garud & Garud, 2012)

*Microspheres* merupakan pembawa obat yang memiliki ukuran partikel kecil dan luas permukaan yang besar sehingga tersebar lebih merata di saluran pencernaan. *Microspheres* dapat menyerap obat secara reproduibel sehingga mengurangi resiko iritasi lokal dibandingkan sediaan *single* unit. *Microspheres* bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan dapat melepas obat secara berkelanjutan dalam waktu yang lama (Hire & Derle, 2014; Kim & Pack, 2006).

*Microspheres* memiliki beberapa kelebihan sebagai sistem penghantaran obat diantaranya yaitu: efek terapi lebih lama dan konstan; meningkatkan bioavailabilitas obat; mengurangi frekuensi pemberian dosis sehingga dapat

meningkatkan kepatuhan pasien; menghantarkan obat pada organ yang spesifik sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping pada organ lain; melindungi saluran pencernaan dari efek obat yang dapat mengiritasi; dapat diinjeksikan ke dalam tubuh dalam bentuk sferis berukuran kecil; mampu memberikan pelepasan obat yang terkendali (Hire & Derle, 2014; Dupinder *et al.*, 2012).

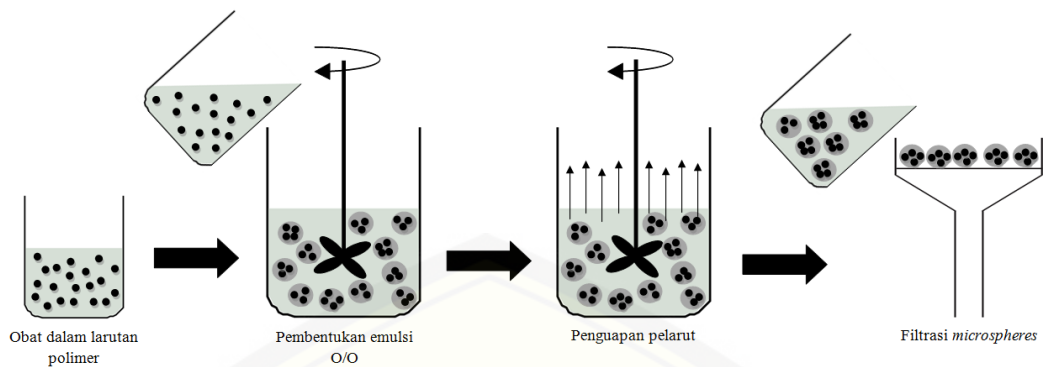
#### 2.1.1 Preparasi *Microspheres*

Metode preparasi *microspheres* harus dapat menghasilkan *microspheres* yang memenuhi kriteria berikut ini: memiliki kemampuan menjerat obat dengan konsentrasi tinggi; memiliki stabilitas yang dapat diterima secara klinis; ukuran partikel yang terbentuk seragam; pelepasan obat dapat dikontrol dengan baik pada skala waktu yang luas; dan *biocompatible* dengan tubuh (Dupinder *et al.*, 2012).

Metode preparasi *microspheres* yang sering digunakan adalah *solvent evaporation*, *phase-separation*, dan *spray drying*. Metode *solvent evaporation* adalah teknik yang paling sering digunakan oleh peneliti dalam pembuatan *microspheres* dan telah dikembangkan sejak akhir 1970. Metode ini ekonomis, sederhana dan mudah dilakukan karena menggunakan alat-alat laboratorium seperti *beaker glass* dan batang pengaduk (Naik *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2013).

Pada teknik *solvent evaporation*, polimer dilarutkan dalam pelarut organik lalu obat dilarutkan ke dalam larutan polimer. Larutan yang dihasilkan dibuat emulsi untuk membentuk *droplet microspheres*. Proses emulsifikasi dilakukan dengan pengadukan pada kecepatan dan waktu tertentu. Selanjutnya dilakukan evaporasi pelarut sehingga terbentuk *microspheres* yang padat. *Microspheres* yang dihasilkan lalu disaring dan dikeringkan untuk menghilangkan sisa pelarut (O'Donnell & McGinity, 1997; Parmar *et al.*, 2010). Skema empat prinsip tahapan preparasi *microspheres* dengan teknik *solvent evaporation* dapat dilihat pada Gambar 2.2.





Gambar 2.2 Skema empat prinsip tahapan preparasi *microspheres* dengan teknik *solvent evaporation* (Muhaimin, 2013)

Teknik *solvent evaporation* memiliki dua metode emulsifikasi, yaitu metode *single emulsion solvent evaporation* dan metode *multiple emulsion solvent evaporation*. *Single emulsion solvent evaporation* digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik, sedangkan *multiple emulsion solvent evaporation* digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang larut peptida, protein ataupun makromolekul lainnya (Herrmann & Bodmeier, 1998; Wise, 2000). *Single emulsion evaporation* dibagi menjadi dua yaitu emulsi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsi air dalam minyak (*water in oil*). Pada emulsi air dalam minyak, fase air sering digantikan dengan minyak sehingga disebut juga emulsi minyak dalam minyak (*oil in oil*) (Wise, 2000; Li *et al.*, 2008).

*Single emulsion oil in water* digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyak diemulsifikasikan ke dalam larutan *aqueous* yang mengandung emulsifier. *Single emulsion oil in oil* digunakan untuk bahan obat larut air atau hidrofilik. Emulsi *oil in oil* dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan emulsi *oil in water* yang memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah untuk bahan larut air (Naik *et al.*, 2012). Metode *single emulsion oil in oil* atau sering disebut sebagai *non-aqueous solvent evaporation* merupakan metode yang lebih disukai karena dapat digunakan untuk bahan obat larut air

dengan nilai *entrapment efficiency* hampir 100%, serta ukuran partikel yang sesuai antara 100-200  $\mu\text{m}$  (O'Donnell & McGinity, 1997; Herrmann & Bodmeier, 1998).

### 2.1.2 Metode *Non-Aqueous Solvent Evaporation*

Metode *non-aqueous solvent evaporation* adalah suatu metode yang dapat digunakan dalam pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang bersifat hidrofil (Wise, 2000). Bahan obat dan polimer dalam metode ini, dilarutkan dalam pelarut yang bersifat polar seperti asetonitril (Naik *et al.*, 2012), aseton (Garud & Garud, 2012) atau kombinasi aseton dan metanol (Patel *et al.*, 2013). Campuran bahan obat, polimer dan pelarut polar diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik seperti parafin cair (Pandit *et al.*, 2013), *cotton seed oil* (Herrmann dan Bodmeier, 1998), atau trigliserida (Naik *et al.*, 2012). Surfaktan lipofilik seperti span dapat ditambahkan untuk meningkatkan karakteristik *microspheres* dan membantu menurunkan tegangan permukaan antar cairan (Herrmann dan Bodmeier, 1998; Maji *et al.*, 2012). Preparasi *microspheres* tanpa penambahan surfaktan, cukup diemulsifikasikan pada fase minyak (Garud & Garud, 2012).

Setelah semua bahan tercampur, campuran diaduk dengan kecepatan dan lama pengadukan bervariasi. Selanjutnya pengumpulan *microspheres* dengan cara filtrasi menggunakan kertas *Whatman* no 1 (Garud & Garud, 2012). *Microspheres* yang terkumpul dibilas berulang kali menggunakan pelarut organik seperti petroleum eter suhu 40-60°C untuk menghilangkan fase minyak (Garud & Garud, 2012; Patel *et al.*, 2006) atau *n*-heksana (Rathod *et al.*, 2012). *Microspheres* yang terkumpul dikeringkan pada suhu ruang dan disimpan dalam desikator (Maji *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Karakterisasi *Microspheres*

#### a. *Entrapment Efficiency*

*Entrapment efficiency* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terperap dalam *microspheres*. Nilai *entrapment efficiency* dihitung dengan membandingkan konsentrasi obat hasil analisis dengan konsentrasi obat secara teoritis. Metode yang dapat

digunakan adalah metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Garud & Garud, 2012):

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{\text{konsentrasi obat hasil analisis (ppm)}}{\text{konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

b. *Drug Loading*

*Drug loading* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien formulasi yang digunakan untuk menghasilkan *microspheres*. Nilai *drug loading* dapat dihitung dengan membandingkan berat bahan obat sebenarnya (yang terperangkap dalam *microspheres*) dengan berat *microspheres* sebenarnya (keseluruhan *microspheres* setelah proses pengeringan) (Garud dan Garud, 2012).

$$\% \text{ Drug Loading} = \frac{\text{berat bahan obat sebenarnya (mg)}}{\text{berat microspheres sebenarnya (mg)}} \times 100 \% \dots \dots \dots (2)$$

c. *Yield*

*Yield* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan *microspheres*. Nilai *yield* membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat (Sappidi et al., 2014). Nilai *yield* dapat dihitung dengan membandingkan berat *microspheres* yang sebenarnya dengan berat *microspheres* teoritis (Garud & Garud, 2012).

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{berat microspheres sebenarnya (mg)}}{\text{berat microspheres teoritis (mg)}} \times 100 \% \dots \dots \dots (3)$$

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

*Scanning electron microscope* (SEM) digunakan untuk menganalisis ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* menggunakan sinar terfokus dan elektron berenergi tinggi. Ukuran partikel *microspheres* akan mempengaruhi rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu

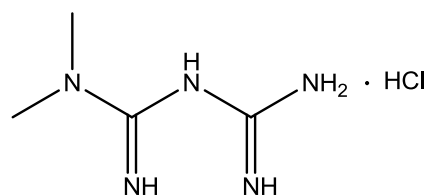
*microspheres* dan laju degradasi. Permukaan partikel yang lebih kecil akan menurunkan laju degradasi polimer yang tidak permeabel terhadap air. Ukuran partikel yang kecil akan mempercepat terbentuknya partikel yang lebih keras karena jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari *droplet* partikel sehingga distribusinya menjadi lebih seragam (Varde & Pack, 2004).

e. *Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR)*

*Fourier Transform Infrared* adalah suatu metode spektroskopi IR yang dapat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi yang terjadi antara obat dan polimer dalam formulasi, serta mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014). Pada spektroskopi IR, sebagian radiasi IR akan diserap oleh sampel sedangkan sebagian lainnya akan diteruskan. Apabila frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi adisi IR yang langsung menuju molekul, molekul akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi membentuk sidik jari molekuler (Kencana, 2009).

## 2.2 Metformin Hidroklorida

Metformin Hidroklorida ( $C_4H_{11}N_5.HCl$ ) merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, memiliki berat molekul 165,6 g/mol, mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam aseton dan metilen klorida (Depkes RI, 2014). Metformin hidroklorida relatif stabil terhadap pemanasan hingga diatas  $70^{\circ}C$ . Dekomposisi metformin hidroklorida konstan dan tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada temperatur yang berbeda, antara lain  $30^{\circ}C$ ,  $40^{\circ}C$ ,  $50^{\circ}C$ ,  $60^{\circ}C$  dan  $70^{\circ}C$ . Laju degradasi dari metformin hidroklorida mengikuti kinetika reaksi orde nol (Sharma *et al.*, 2010). Struktur molekul metformin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 2.3.



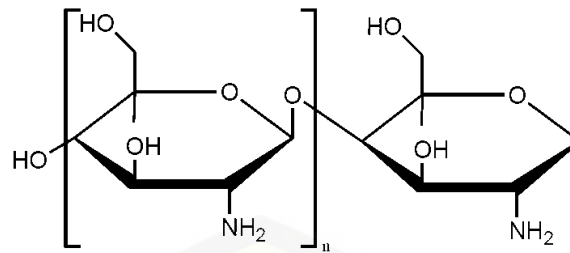
Gambar 2.3 Struktur Metformin Hidroklorida

Metformin hidroklorida atau 1,1-dimetilbiguanida hidroklorida adalah obat antidiabetes dari golongan biguanida untuk pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak memiliki ketergantungan terhadap insulin. Bioavailabilitas metformin hidroklorida secara oral adalah 50-60% dan akan tereliminasi dari plasma 2-6 jam setelah konsumsi peroral (Sweetman, 2009). Absorpsi pada *gastrointestinal* terjadi di intestinal bagian atas. Metformin hidroklorida memiliki waktu paruh biologis yang pendek yaitu sekitar 4,5 jam dan umumnya dibutuhkan 1,5-3 gram per hari (Nayak *et al.*, 2014). Metformin hidroklorida dapat dikonsumsi dalam dosis terbagi sebesar 500 mg 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari dengan makanan atau sesudah makan (Sweetman, 2009).

Metformin hidroklorida tidak dapat menstimulasi sekresi insulin, namun dapat bekerja memperbaiki sensitivitas hepatik dan perifer terhadap insulin. Metformin hidroklorida menurunkan kadar glukosa darah dalam keadaan hiperglikemia dan tidak menyebabkan hipoglikemia bila diberikan sebagai obat tunggal (Sweetman, 2009). Metformin hidroklorida memiliki kemampuan mereduksi glukoneogenesis sebesar 0,6 mg/kg per menit dan 75% mengurangi pengeluaran glukosa oleh hepar. Metformin hidroklorida meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan glukagon yang menstimulasi glukoneogenesis (Setter *et al.*, 2003).

### 2.3 Kitosan

Kitosan (Poli-b-(1,4)-2-Amino-2-deoksi-D-glukosa) merupakan polimer karbohidrat atau polisakarida yang dihasilkan dari deasetilasi kitin yang terdapat pada cangkang hewan *crustacea*, serangga dan beberapa jamur. Kitosan berupa serbuk berwarna putih atau putih krim, tak berbau, sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol 95% dan pelarut organik lainnya, dan pada larutan netral atau alkali dengan pH diatas 6,5. Pada umumnya, kitosan banyak digunakan sebagai agen penyalut, bahan pengikat tablet, bahan penghancur tablet, agen peningkat viskositas dan bahan *mucoadhesive* (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur Kitosan

Kitosan merupakan polimer yang tidak toksik, tidak mengiritasi, *biocompatible* dan *biodegradable*. Kitosan memiliki kemampuan mengagung dan memberikan laju pelepasan terkontrol dari suatu obat. *Microspheres* kitosan dilaporkan memiliki waktu tinggal di lambung lebih lama karena kemampuannya menembus *epithelial barrier* sehingga dapat menempel pada sel epitel *gastrointestinal* (Hejazi & Amiji, 2003).

#### 2.4 Tablet

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi dan dibuat dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, yang kedua permukaannya rata atau cembung. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan (Depkes RI, 1979; Depkes RI, 2014). Sediaan tablet terdiri atas bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan dalam formula tablet terdiri atas bahan pengisi (*filler*); bahan pengikat (*binder*); bahan penghancur (*disintegrant*); bahan pelicin (*lubricant*), pelincir (*glidant*), *anti-adherence*; dan dapat ditambahkan pewarna (*colouring*) dan perasa (*flavouring*) (Hadisoewignyo, 2015).

Keuntungan sediaan tablet antara lain: dapat diproduksi dalam skala besar dengan kecepatan produksi sangat tinggi sehingga harga relatif lebih murah; memiliki ketepatan dosis dalam tiap tablet; lebih stabil dan tidak mudah ditumbuhi mikroba karena bentuknya kering dan kadar air rendah; dapat dibuat untuk berbagai profil pelepasan; penanganan selama produksi, distribusi, dan pemakaian lebih mudah karena bukan produk steril (kecuali tablet implan dan

tablet hipodermik); mudah dalam pengemasan dan transportasi; dapat menutupi bau, rasa, dan warna yang tidak menyenangkan melalui penyalutan tablet; mudah diidentifikasi dengan memberi tanda pada *punch* atau *printing* pada tablet; tersedia dalam berbagai tipe tablet (kunyah, *lozenges*, *effervescent*, bukal, dan sublingual); mudah digunakan sendiri oleh pasien tanpa bantuan tenaga medis; dan sulit dipalsukan jika dibandingkan dengan kapsul (Hadisoewignyo, 2015).

Berdasarkan metode pembuatannya, tablet dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Sedangkan tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk yang lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan (Depkes RI, 2014).

#### 2.4.1 Metode Pembuatan Tablet

Tablet dapat dibuat dengan 3 cara umum yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung (Depkes RI, 2014).

##### a. Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan tablet kompresi. Granulasi basah merupakan proses perubahan dari bentuk serbuk halus menjadi granul dengan bantuan larutan pengikat. Kelebihan metode granulasi basah yaitu meningkatkan kohesifitas dan kompaktibilitas serbuk, menghasilkan sifat alir yang baik, sistem granul basah mencegah terjadinya segregasi komponen penyusunan tablet yang telah homogen selama proses pengempaan dan dapat memperbaiki kecepatan pelarutan obat dengan memilih pengikat dan pelarut yang sesuai. Kelemahan metode granulasi basah yaitu dibutuhkan tempat kerja luas dengan suhu dan kelembaban terkontrol karena banyak tahapan dalam proses granulasi basah (Siregar *et al.*, 2010).

##### b. Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering merupakan proses penekanan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar yang tidak berbentuk baik, kemudian

digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Granulasi kering juga dapat dilakukan dengan cara meletakkan massa serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara hidrolis untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya diayak atau digiling hingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembaban dalam proses granulasi (Depkes RI, 2014).

Granulasi kering dilakukan jika bahan aktif tidak dapat dibuat dengan granulasi basah karena tidak stabil terhadap panas atau lembab, atau tidak dapat dibuat dengan kempa langsung karena zat aktif tidak dapat mengalir bebas atau dosis terlalu besar untuk dibuat dengan kempa langsung (Siregar *et al.*, 2010).

#### c. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan proses umum pada pembuatan tablet yang dikempa tanpa perlakuan pendahuluan atau hanya perlakuan kecil yang dibutuhkan sebelum memasukkan bahan ke dalam mesin tablet. Eksiipien yang memungkinkan pengempaan langsung tanpa granulasi terlebih dahulu yaitu zat berbentuk fisik khusus selulosa, dekstroza, sukrosa atau laktosa yang memiliki sifat alir dan kemampuan kempa yang diinginkan. Pembuatan tablet dengan kempa langsung dapat menghindari masalah yang biasanya timbul pada granulasi basah dan granulasi kering (Depkes RI, 2014).

Kelebihan metode kempa langsung antara lain : tahap pembuatannya paling singkat; memerlukan alat, waktu dan tenaga yang lebih sedikit; dapat meningkatkan disintegrasi zat aktif; dan mengeliminasi terjadinya panas dan lembab karena granulasi basah serta mengeliminasi tekanan yang tinggi karena granulasi kering. Kekurangan metode ini antara lain: harga bahan tambahan yang cukup mahal karena membutuhkan bahan tambahan yang memiliki sifat alir, kompresibilitas dan ikatan antar partikel yang baik; ukuran partikel bahan aktif dan bahan tambahan harus mirip agar memiliki keseragaman kandungan yang baik; sulit mendistribusikan zat aktif dengan dosis kecil; dan sulit dilakukan untuk zat aktif dosis tinggi karena kompresibilitas buruk (Hadisoewignyo, 2015).



## 2.4.2 Evaluasi Campuran Serbuk

### a. Sifat Alir

Sifat alir dipengaruhi oleh bentuk partikel, ukuran partikel, melalui gaya kohesi di antara partikel. Sifat alir dapat diperbaiki dengan menambahkan bahan pelicin yang dapat menurunkan gesekan antar partikel. Sifat alir serbuk dapat ditentukan berdasarkan sudut diam ( $\theta$ ). Sudut diam adalah sudut maksimal yang terbentuk antara alas dasar dengan ujung puncak serbuk. Nilai sudut diam dihitung dengan cara membagi tinggi kerucut ( $h$ ) dengan jari-jari kerucut ( $r$ ). Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Aulton, 1988; Aslani A et al., 2013).

$$\text{Sudut diam } (\theta) = \tan^{-1} \frac{h}{r} \dots \dots \dots (4)$$

Tabel 2.1 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir

Sudut diam	Sifat alir
$25^{\circ} - 30^{\circ}$	Sangat baik
$31^{\circ} - 35^{\circ}$	Baik
$36^{\circ} - 40^{\circ}$	Agak baik
$41^{\circ} - 45^{\circ}$	Cukup
$46^{\circ} - 55^{\circ}$	Buruk
$56^{\circ} - 65^{\circ}$	Sangat buruk
$\geq 66^{\circ}$	Sangat, sangat buruk

(Sumber: Aulton & Taylor, 2013)

Kecepatan alir diperoleh dengan membagi jumlah serbuk yang diuji dengan waktu alir. Kecepatan alir adalah waktu yang dibutuhkan serbuk untuk mengalir melalui corong. Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Aulton, 1988; Aslani A et al., 2013).

$$\text{Kecepatan alir serbuk} = \frac{\text{Bobot (gram)}}{\text{Waktu (detik)}} \dots \dots \dots (5)$$

Tabel 2.2 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir

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

(Sumber: Aulton, 1988)

## b. Indeks Kompresibilitas

Nilai *Carr's compressibility index* dihitung berdasarkan nilai berat jenis nyata ( $\rho_b$ ) dan berat jenis mampatnya ( $\rho_t$ ). Pengujian ini dilakukan karena ukuran partikel dan kerapatan serbuk mempengaruhi volume serbuk. Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya dapat dilihat pada Tabel 2.3 (Aulton & Taylor, 2013; Aslani A et al., 2013).

$$\text{Berat jenis nyata } (\rho_b) = \frac{m \text{ (massa sebelum pemampatan)}}{V_1 \text{ (volume sebelum pemampatan)}} \dots \dots \dots (6)$$

$$\text{Berat jenis mampat } (\rho_t) = \frac{m \text{ (massa setelah pemampatan)}}{V_2 \text{ (volume setelah pemampatan)}} \dots \dots \dots (7)$$

$$\text{Carr's compressibility index } (\%) = \frac{(\rho_t - \rho_b)}{\rho_t} \times 100\% \dots \dots \dots (8)$$

Tabel 2.3 Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya

Indeks Kompresibilitas (%)	Sifat Alir
<10	Sangat baik
11 - 15	Baik
16 - 20	Agak Baik
21 - 25	Cukup
26 - 31	Buruk
32 - 37	Sangat buruk
>38	Sangat, sangat buruk

(Sumber: Aulton &amp; Taylor, 2013)

c. *Hausner Ratio*

*Hausner ratio* adalah angka yang berhubungan dengan kemampuan mengalir serbuk dan tidak bernilai mutlak untuk suatu bahan tertentu (Arulkumaran *et al.*, 2014). Nilai *hausner ratio* dan kategorinya dapat dilihat pada Tabel 2.4 dan dapat dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\rho_t (\text{berat jenis mampat})}{\rho_b (\text{berat jenis nyata})} \dots\dots\dots(9)$$

Tabel 2.4 Nilai *hausner ratio* dan kategorinya

<i>Hausner ratio</i>	Kategori
1,00 – 1,11	Sangat baik
1,12 – 1,18	Baik
1,19 – 1,25	Cukup Baik
1,26 – 1,34	Agak Baik
1,35 – 1,45	Buruk
1,46 – 1,59	Sangat Buruk
>1,60	Sangat Buruk Sekali

(Sumber: Aulton & Taylor, 2013)

### 2.4.3 Evaluasi Sediaan Tablet

a. Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran bertujuan untuk memberikan pengawasan terhadap ketebalan tablet agar volume bahan beragam. Uji ini dilakukan dengan menggunakan jangka sorong untuk mengamati diameter dan tebal tablet. Pada umumnya diameter tablet konstan namun ketebalan tablet dapat bervariasi (Anwar *et al.*, 2007) Persyaratan ukuran tablet yaitu diameternya tidak boleh lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  kali tebal tablet (Depkes RI, 1979).

b. Uji Keseragaman Sediaan

Uji keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan metode keragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman sediaan adalah derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam suatu sediaan. Uji keragaman bobot dilakukan dengan menggunakan 10 tablet yang ditimbang satu per satu. Jumlah zat aktif dari

tiap tablet dihitung untuk menentukan nilai penerimaan. Uji keseragaman kandungan ditetapkan menggunakan 10 tablet yang kadarnya ditetapkan dengan metode analisis yang sesuai, kemudian dihitung nilai penerimaannya. Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika L1 (nilai penerimaan) kurang dari 15,0% dan L2 (rentang deviasi) kurang dari 25,0%. Penggunaan uji keseragaman sediaan dapat dilihat pada tabel 2.5 (Depkes RI, 2014). Nilai penerimaan keseragaman sediaan dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$NP = |M - X| + ks \dots \dots \dots (10)$$

Keterangan :

- NP : Nilai penerimaan  
 M : Nilai rujukan  
 X : Rata-rata  
 k : Konstanta penerimaan  
 s : Simpangan baku sampel

Tabel 2.5 Penggunaan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
			$\geq 25$ mg dan $\geq 25$ %	$< 25$ mg atau $< 25$ %
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

(Sumber: Depkes RI, 2014)

### c. Uji Kekerasan

Uji kekerasan tablet bertujuan untuk memperoleh gambaran ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik yang mungkin terjadi selama pengemasan, penyimpanan atau transportasi (Anwar *et al.*, 2007). Uji ini dilakukan menggunakan alat *hardness tester* dengan mengamati nilai kekerasan tablet hingga tablet pecah (Lachman *et al.*, 1994).

#### d. Uji Kerapuhan

Uji kerapuhan bertujuan untuk memprediksi kemampuan tablet untuk dapat bertahan terhadap guncangan selama proses pembuatan, pengemasan, distribusi sampai penggunaan oleh konsumen. Uji ini dilakukan menggunakan alat *friability tester* dengan mengamati berat bobot yang hilang saat alat dijalankan. Kerapuhan tablet dapat dihitung dengan persamaan 11. Persyaratan kerapuhan sebaiknya kurang dari 1% (Lachman *et al.*, 1994).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots \dots \dots (11)$$

#### e. Uji Disolusi

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi. Kondisi uji disolusi yang digunakan berdasarkan kondisi tubuh yang sebenarnya agar dapat menggambarkan kondisi obat saat dicerna di dalam tubuh. Pada umumnya media disolusi yang digunakan pada uji disolusi adalah cairan usus buatan pH 6,8, cairan lambung buatan pH 1,2, cairan dapar fosfat, atau cairan dapar fosfat salin. Media tersebut digunakan sebagai cairan simulasi yang mampu melarutkan obat secara perlahan. Media yang telah mengandung obat terlarut diambil sebagai sampel pada interval waktu tertentu. Lama pengujian dan interval waktu yang digunakan disesuaikan dengan persyaratan pengambilan sampel obat yang dijelaskan dalam farmakope pada masing-masing monografi (Depkes RI, 2014).

### 2.5 Disolusi

Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat dalam suatu medium tertentu yang sesuai. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang digunakan sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaanannya (Allen *et al.*, 2005). Laju disolusi diartikan sebagai sejumlah bahan obat dalam bentuk padatan terlarut dalam satuan unit waktu, yang diuji pada

kondisi standar disolusi. Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan zat padat yang melarut serta meningkatkan kelarutan obat. Kedua hal ini dapat dikontrol atau juga dimodifikasi, sehingga dapat diukur perubahan dan efek pengaruhnya terhadap laju disolusi. Laju disolusi suatu obat dapat dijelaskan berdasarkan persamaan Noyes dan Whitney.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C_t) \dots \dots \dots (12)$$

Keterangan :

$dc/dt$  : laju disolusi obat

$D$  : koefisien difusi

$S$  : luas permukaan zat padat yang melarut

$h$  : ketebalan lapisan difusi

$C_s$  : konsentrasi obat dalam lapisan difusi (kelarutan)

$C_t$  : konsentrasi obat pada medium disolusi pada waktu  $t$

Hasil uji disolusi yang berupa absorbansi dikonversikan menggunakan persamaan dari kurva baku standar agar dapat ditentukan kadar sampel yang sebenarnya. Penentuan kadar sampel yang sebenarnya memerlukan faktor koreksi karena adanya pergantian cairan media disolusi setiap kali pengambilan sampel pada waktu yang ditentukan. Koreksi hasil uji disolusi dinyatakan menggunakan persamaan Wuster sebagai berikut (Anggraeni *et al.*, 2012):

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{n=1}^{\infty} C_s \dots \dots \dots (13)$$

Keterangan :

$C_n$  : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

$C_n$  : Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai absorbansi sampel yang terbaca pada spektrofotometer) dalam ppm

$C_s$  : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya.

$a$  : Volume sampel yang diambil

$b$  : Volume media

Pengujian disolusi dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode klasik, metode Khan (*dissolution efficiency*) dan menentukan waktu yang diperlukan untuk mencapai persentase tertentu kelarutan obat (Zubaidah, 2009). *Dissolution efficiency* (DE) dapat diartikan sebagai perbandingan luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama yang menggambarkan 100 persen obat terlarut di dalam medium. Perhitungan luas daerah dibawah kurva dihitung dengan metode trapezoid (menghitung potongan-potongan trapezium). DE dapat menggambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu sehingga menggambarkan semua titik pada kurva disolusi. DE dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (Khan, 1975):

$$DE (\%) = \int_0^t \frac{y.dt}{y_{100.t}} \times 100\% \dots \dots \dots (14)$$

Keterangan :

DE : *Dissolution efficiency*

y.dt : luas bidang dibawah kurva pada waktu t

y<sub>100.t</sub> : luas bidang pada kurva yang menunjukkan 100% obat yang terlarut pada waktu t

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Pembuatan *microspheres* metformin hidroklorida dengan polimer kitosan, (2) Karakterisasi *microspheres*, (3) Pembuatan formula tablet *microspheres* dari formula optimum, (4) Evaluasi campuran serbuk *microspheres* dan eksipien, (5) Evaluasi tablet *microspheres*, dan (6) Analisis kinetika pelepasan.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

SEM (*Hitachi TM3000, Japan*), *dissolution tester (Logan UDT-840, USA)*, spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), *four blades propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, *tapped density tester (Logan instruments, USA)*, pH-meter (*Elmetron CP-502, Poland*), oven (*Memmert, Germany*), *hot plate (IKA C-MAG HS4, Germany)*, neraca analitik (*Ohaus, USA*), alat pencetak tablet *single punch* (rakitan lokal), *friability tester (Pharmeq, Indonesia)*, *hardness tester (Pharmeq, Indonesia)*, *powder flowability tester (Pharmeq, Indonesia)*, *vacuum filtration*, jangka sorong, *stopwatch*, alat-alat gelas, mortar, stamper dan SPSS 16.0.

#### 3.2.2 Bahan

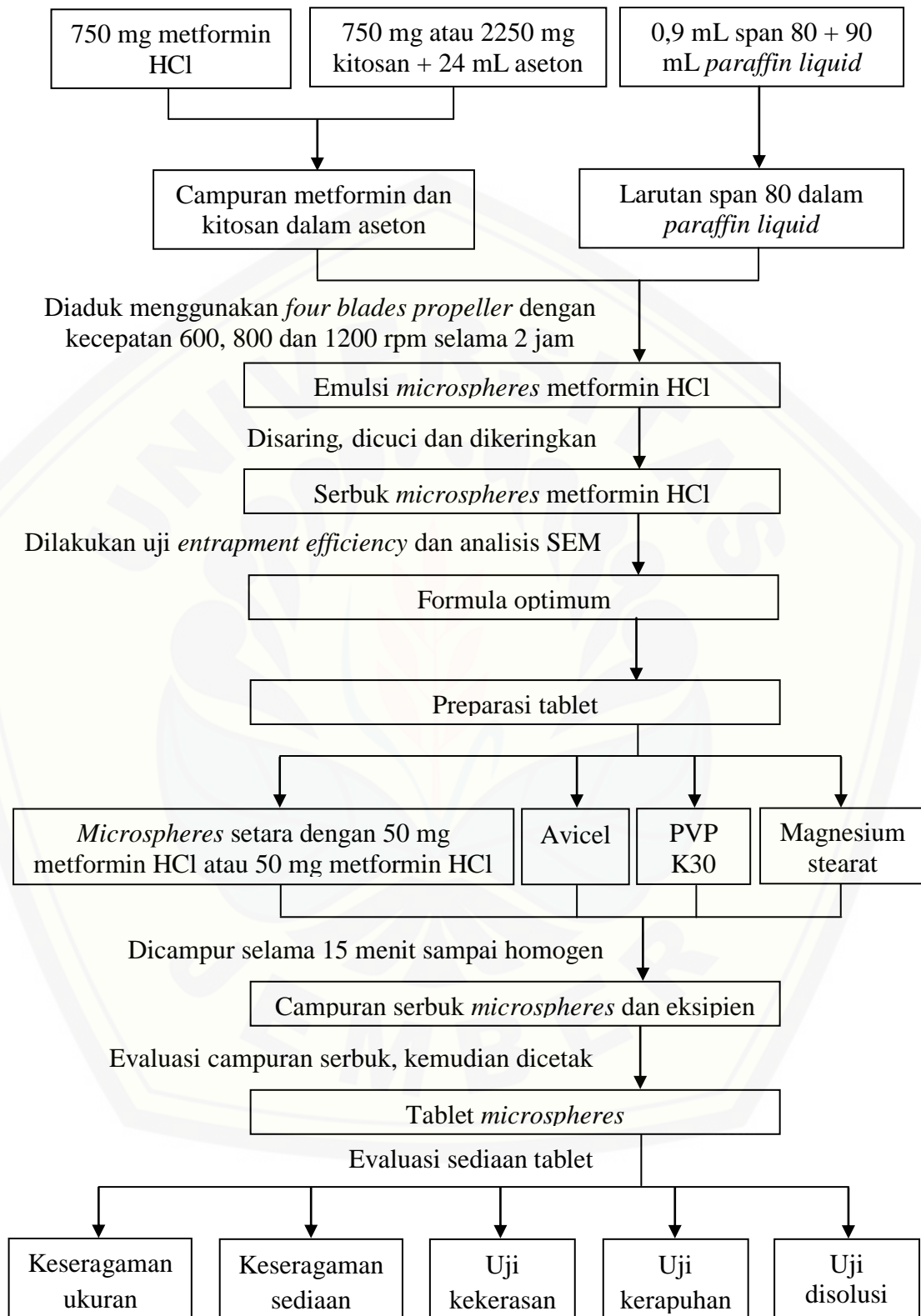
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : metformin hidroklorida (*Hildose, RRC*), kitosan (*Koyo Chemical, Japan*), aseton (*PT. Smart Lab., Indonesia*), *paraffin liquid (PT. Bratachem, Indonesia)*, *petroleum ether (PT. Bratachem, Indonesia)*, span 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), aquademineralisata (*CV Makmur Jaya, Indonesia*), natrium hidroksida (*PT. Bratachem, Indonesia*), kalium fosfat monobasa (*PT. Bratachem, Indonesia*), avicel (*PT. Bratachem, Indonesia*), PVP K30 (*PT. Bratachem, Indonesia*), dan magnesium stearat (*PT. Bratachem, Indonesia*).



### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Desember 2016 - Mei 2017. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pemilihan Formula Optimum

Pada penelitian ini dipilih 4 formula yaitu masing-masing 2 formula optimum dari penelitian Pratiwi *et al.* (2015) dan Alhakimi (2015). Formula optimum dipilih berdasarkan besarnya nilai % *entrapment efficiency*. Hal yang membedakan dari masing-masing formula tersebut adalah konsentrasi kitosan yang digunakan dan kecepatan pengadukan dengan *four blades propeller* dalam pembentukan emulsi *microspheres* metformin hidroklorida. Rancangan formula *microspheres* metformin hidroklorida dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Formula *microspheres* metformin hidroklorida

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Metformin Hidroklorida	750 mg	Bahan aktif
Kitosan	750 mg atau 2250 mg	Polimer
Aseton	24 mL	Fase internal
<i>Paraffin liquid</i>	90 mL	Fase eksternal
Span 80	0,9 mL	Surfaktan
<i>Petroleum ether</i>	30 mL	Bahan pencuci

#### 3.4.2 Pembuatan *Microspheres* Metformin Hidroklorida (Garud & Garud, 2012)

*Microspheres* metformin hidroklorida dipreparasi menggunakan teknik *non-aqueous solvent evaporation*. Bahan aktif metformin hidroklorida sebanyak 750 mg digerus dalam mortir. Kitosan dengan variasi konsentrasi 750 mg dan 2250 mg dicampur dengan aseton sebanyak 24 mL, kemudian dicampur dengan metformin hidroklorida. Sebanyak 1 mL span 80 diaduk dengan *paraffin liquid* sebanyak 90 mL. Campuran metformin hidroklorida-kitosan dalam aseton dimasukkan ke dalam larutan span 80-*paraffin liquid* kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller*. Pengadukan dilakukan selama 2 jam dengan variasi kecepatan 600, 800 dan 1200 rpm pada suhu ruang. Pada formula (A) konsentrasi kitosan yang digunakan sebesar 750 mg dengan kecepatan pengadukan 800 rpm, formula (B) konsentrasi kitosan yang digunakan sebesar 2250 mg dengan kecepatan pengadukan 800 rpm, formula (C) konsentrasi kitosan yang digunakan sebesar 2250 mg dengan kecepatan pengadukan 600 rpm,

dan formula (D) konsentrasi kitosan yang digunakan sebesar 2250 mg dengan kecepatan pengadukan 1200 rpm. Emulsi *microspheres* yang terbentuk disaring dengan menggunakan *vacuum filtration* dan kertas saring *Whatman* no.42. Pencucian dilakukan secara berulang menggunakan *petroleum ether* dengan suhu 50°C untuk menghilangkan fase minyak pada *microspheres*. Serbuk *microspheres* yang diperoleh dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C sampai didapatkan berat yang konstan. Preparasi *microspheres* metformin hidroklorida dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Preparasi *microspheres* metformin hidroklorida

Formula	Metformin hidroklorida (mg)	Kitosan (mg)	Aseton (mL)	<i>Paraffin Liquid</i> (mL)	Span 80 (mL)	Pengadukan (rpm)
A	750	750	24	90	0,9	800
B	750	2250	24	90	0,9	800
C	750	2250	24	90	0,9	600
D	750	2250	24	90	0,9	1200

### 3.4.3. Karakterisasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida

#### a. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam *Aquadest*

Penentuan panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida dilakukan dengan membuat larutan baku induk 100 ppm dibuat dari 25 mg metformin hidroklorida yang dilarutkan dalam 250 mL *aquadest*. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi terbesar pada panjang gelombang antara 200-400 nm.

##### 2) Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam *Aquadest*

Larutan baku induk 100 ppm kemudian diencerkan untuk membuat larutan standar baku dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm. Masing-masing standar baku ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Selanjutnya dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

### 3) Pengukuran Nilai *Entrapment Efficiency* (Pandit *et al.*, 2013)

Nilai *entrapment efficiency* ditentukan untuk mengetahui jumlah obat yang terperangkap dalam *microspheres*. Sejumlah *microspheres* yang setara dengan 50 mg metformin hidroklorida ditambahkan *aquadest* ad 100 mL kemudian disaring. Filtrat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan nilai *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan 1.

### b. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Sabitha *et al.*, 2010)

*Scanning electron microscopy* (SEM) digunakan untuk menganalisis ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres*. Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilakukan dengan sejumlah *microspheres* yang disebar pada bagian *glass stub* dan ditempatkan di *scanning electron microscopy chamber*. Pemeriksaan dilakukan pada tegangan 20 kV dan tekanan chamber 0,1 mmHg dengan pembesaran 500 dan 1000 kali.

### 3.4.4. Pembuatan Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida dengan Metode Kempa Langsung (Giunchedi *et al.*, 2002; Chaurasia *et al.*, 2016)

Tablet yang akan dibuat adalah tablet yang mengandung 50 mg bahan aktif metformin hidroklorida. *Microspheres* yang mengandung 50 mg metformin hidroklorida atau 50 mg metformin hidroklorida, avicel dan PVP K30 diayak dengan mesh 40 lalu dicampur selama 10 menit sampai homogen. Campuran tersebut ditambahkan lubrikan magnesium stearat dan dicampurkan selama 5 menit. Pada formula (1) digunakan bahan aktif metformin hidroklorida 50 mg sebagai pembanding pada evaluasi tablet, formula (2) dan formula (3) digunakan *microspheres* yang mengandung 50 mg metformin hidroklorida sebagai bahan aktif. Ketiga formula menggunakan avicel sebagai bahan pengisi dengan konsentrasi antara 20-90%, PVP K30 sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi 4 % dan magnesium stearat sebagai lubrikan dengan konsentrasi 2 %. Campuran serbuk *microspheres* dan eksipien dikempa dengan alat pencetak tablet *single punch*. Berat tablet yang dicetak yaitu 600 mg dengan kekerasan tablet

dikendalikan antara 6-8 kg. Formula tablet *microspheres* metformin hidroklorida dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Formula tablet *microspheres* metformin hidroklorida

Bahan	Fungsi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Metformin HCl	Bahan aktif	50 mg	-	-
<i>Microspheres</i> metformin HCl	Bahan aktif	-	Setara 50 mg metformin HCl	Setara 50 mg metformin HCl
Avicel	Pengisi	514 mg	ad 600 mg	ad 600 mg
PVP K30	Pengikat	24 mg	24 mg	24 mg
Mg. stearat	Lubrikan	12 mg	12 mg	12 mg
Berat tablet		600 mg	600 mg	600 mg

#### 3.4.5. Evaluasi Campuran Serbuk *Microspheres* dan Eksipien

##### a. Pengujian Sudut Diam

Alat uji yang digunakan terdiri dari corong, alas, dan statif. Alat uji dirangkai sedemikian rupa dan diatur jarak dasar corong dengan alas 10 cm. Serbuk ditimbang 10 gram kemudian diletakkan ke dalam corong yang sudah ditutup bagian dasarnya, penutup dasar corong dibuka dan pencatat waktu dijalankan. Pencatatan waktu dihentikan pada saat semua serbuk telah melewati corong. Diukur tinggi serbuk ( $h$ ) dan jari-jari serbuk ( $r$ ), lalu dihitung tangen dari sudut diam ( $\theta$ ) dengan cara membagi  $h$  dengan  $r$  (persamaan 4) (Aslani *et al.*, 2013; Deb *et al.*, 2013). Replikasi pengujian dilakukan sebanyak tiga kali. Persyaratan sifat alir yang baik dapat dilihat pada Tabel 2.2 dan pada Tabel 2.3.

##### b. Indeks Kompresibilitas

Alat yang digunakan yaitu *tapped density tester*. Serbuk ditimbang 30 gram ( $m$ ) dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 mL untuk diukur volumenya ( $V_1$ ). Gelas ukur berisi serbuk diletakkan pada alat *tapped density tester*, dan alat dijalankan hingga 300 kali pengetukan. Setelah pengetukan berakhir, dicatat volume serbuk setelah pengetukan ( $V_2$ ), berat jenis nyata ( $\rho_b$ ), berat jenis mampat ( $\rho$ ) dan *carr's compressibility index* serbuk menggunakan persamaan 6, 7 dan 8

(Aslani *et al.*, 2013; Adedokun & Chukwubuzor, 2014). Indeks kompresibilitas dan kategorinya dapat dilihat pada Tabel 2.3.

#### 3.4.6. Evaluasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida

##### a. Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran tablet dilakukan sesuai ketentuan Farmakope III. Sebanyak 10 tablet diambil secara acak, kemudian diukur menggunakan jangka sorong. Persyaratan ukuran tablet yaitu diameternya tidak boleh lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  kali tebal tablet (Depkes RI, 1979).

##### b. Uji Keseragaman Sediaan

Uji keseragaman sediaan tablet dilakukan sesuai ketentuan Farmakope V. Keseragaman sediaan untuk tablet tidak bersalut yang mengandung zat aktif kurang dari 25% bobot sediaan ditentukan dengan keseragaman kandungan. Sebanyak 10 tablet digerus satu per satu, kemudian masing-masing ditambahkan *aquadest* ad 100 mL. Larutan disaring dan diencerkan, lalu filtrat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk menentukan absorbansi pada panjang gelombang maksimumnya. Hasil absorbansi digunakan untuk menghitung kadar dan nilai penerimaan (Depkes RI, 2014; Prabowo, 2016). Nilai penerimaan yang diperbolehkan adalah kurang dari 15% dan rentang deviasi yang diperbolehkan adalah kurang dari 25% (Depkes RI, 2014). Nilai penerimaan dihitung menggunakan persamaan 10.

##### c. Uji Kekerasan

Alat yang digunakan untuk mengukur kekerasan tablet adalah *hardness tester*. Tablet dijepitkan secara ringan dengan posisi tegak dan dipastikan tablet tidak bergerak. Sekrup diputar hingga tablet tertekan dan pecah, baca tekanan tablet pada skala. Percobaan dilakukan sebanyak 10 kali replikasi (Lachman *et al.*, 1994). Pada penelitian ini kekerasan tablet dikendalikan antara 6-8 kg.

#### d. Uji Kerapuhan

Alat yang digunakan yaitu *friability tester*. Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet ditimbang (W1) lalu dimasukkan dalam alat *friability tester*. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk yang menempel lalu ditimbang lagi beratnya (W2). Kerapuhan tablet dapat dihitung dengan persamaan 11. Persyaratan kerapuhan sebaiknya kurang dari 1% (Lachman *et al.*, 1994).

#### e. Uji Disolusi (Rajesh *et al.*, 2013)

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida dapar fosfat pH 6,8

Sebanyak 10 mg metformin hidroklorida dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

##### 2) Pembuatan Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida dapar fosfat pH 6,8

Larutan baku induk metformin hidroklorida konsentrasi 100 ppm diencerkan menjadi konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm. Selanjutnya ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku dari hasil pengukuran.

##### 3) Prosedur Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung). Media disolusinya yaitu dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL dengan suhu  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Tablet dimasukkan ke dalam *chamber* yang berisi 900 mL dapar fosfat pH 6,8 dan alat dijalankan dengan kecepatan 50 rpm untuk menjaga homogenitas media disolusi. Jarak dasar dayung dari dasar *chamber* adalah  $2,5 \pm 0,2$  cm. Uji disolusi dilakukan selama 8 jam. Pengambilan sampel 5 mL dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480. Pada setiap pengambilan 5 mL sampel diganti dengan volume yang sama yaitu 5 mL dapar fosfat pH 6,8. Sampel yang diambil kemudian disaring dan filtratnya diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang



maksimum. Uji disolusi dilakukan sebanyak tiga kali replikasi dan nilai rata-ratanya dinyatakan sebagai persen kumulatif pelepasan obat.

#### 4) Analisis Hasil Uji Disolusi

Hasil absorbansi dianalisis untuk mendapatkan persen kumulatif metformin hidroklorida pada interval waktu tertentu. Kadar metformin hidroklorida dihitung menggunakan persamaan kurva baku dan dibuat profil pelepasan metformin hidroklorida dengan memplotkan jumlah metformin hidroklorida yang terlepas terhadap waktu. Kemudian dihitung menggunakan metode *dissolution efficiency* (DE). DE dihitung menggunakan persamaan 14.

#### 3.4.7 Analisis Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida

Dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan kinetika orde nol, kinetika orde satu, model Higuchi dan model Korsmeyer-Peppas (Chandira *et al.*, 2010).

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Hasil evaluasi tablet menunjukkan bahwa:
  - a. Keseragaman ukuran dari ketiga formula tablet telah memenuhi persyaratan, diameter tablet tidak melebihi tiga kali tebal tablet.
  - b. Keseragaman kandungan dari ketiga formula tablet telah memenuhi persyaratan, nilai penerimaan kurang dari 15,0 % dan simpangan baku kurang dari 25,0 %..
  - c. Kekerasan tablet formula 1 jauh lebih tinggi dari formula 2 dan 3 pada tekanan pengempaan yang sama.
  - d. Kerapuhan tablet formula 1 paling rendah karena kekerasannya paling tinggi.
  - e. Pelepasan tablet formula 1 lebih tinggi dari formula 2 dan 3. Pelepasan tablet formula 1 lebih cepat mengalami kenaikan lalu mengalami penurunan setelah menit ke-240. Sedangkan formula 2 dan 3 mengalami kenaikan yang cepat pada menit ke-15 lalu pelepasan naik secara perlahan sampai menit ke-480.
2.  $DE_{480}$  formula 1 yang merupakan tablet konvensional adalah paling besar daripada formula 2 dan 3 (tablet lepas lambat).  $DE_{480}$  formula 1, 2, dan 3 berturut-turut yaitu 59,258 %; 36,024 % dan 40,112 %. Kinetika pelepasan formula 1 mengikuti model Korsmeyer-Peppas, formula 2 dan 3 mengikuti orde 1.
3. Hubungan nilai *entrapment efficiency* dengan  $DE_{480}$  adalah semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* maka semakin tinggi pula nilai  $DE_{480}$ .

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas tablet *microspheres* untuk menjamin mutu sediaan obat.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut uji pelepasan in vivo untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetiknya.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Adedokun, M.O & P.O. Chukwubuzor. 2014. Antimicrobial Evaluation of Lozenges Formulated With Ethanolic Extract of *Vernonia amygdalina*. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 3(12): 1785-1794.
- Anggraeni, Y., E. Hendradi, & T. Purwanti. 2012. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *J. Pharm. Sci.* 1(1): 1-15.
- Anonim. 2009. *British National Formulary 58*. London: BMJ Groups and RPS.
- Alhakimi, A.R. 2015. Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Allen, L. V. Jr., N. G. Popovich, & H.C. Ansel. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*. Eight Edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.
- Ami, M., S. Krunal, P. Hejal, & P. Yogi. 2012. Advancements in Controlled Release Gastroretentive Drug Delivery System: A Review. *J. Drug Deliv. Therap.* 2(3): 12-21.
- Anwar, E., F. Wery, D. Joshita, & A. J. Aswin. 2007. Maltodekstrin DE 1-5 dari Pati Singkong Sebagai Bahan Pengikat Tablet Hisap Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.). *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 6(3): 99-102.
- Arulkumar, K.S.G., & J. Padmapreetha. 2014. Enhancement of Solubility of Ezetimibe by Liquisolid Technique. *IJCPA*. 1: 15-18.
- Aslani, A., & H. Jahangiri. 2013. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets. *Adv Pharm Bull.* 3: 315-322.
- Aulton, M.E. 1988. *Pharmaceutics, The science of Dosage Form Design*. London: Churchill Livingstone.
- Aulton, M.E., & K. M. G. Taylor. 2013. *Aulton's Pharmaceutics, The Design and Manufacture of Medicines*. 4th edition. London: Churchill Livingstone.
- Chandira, M., B.S. Venkateswarlu, J. A. Shankarrao, D. Bhowmik, B. Jayakar, & T.V. Narayana. 2010. Formulation and Evaluation of Extended Release Tablets Containing Metformin HCl. *Int.J. ChemTech Res.* 2(2): 1320-1329.

- Chaurasia, V., V. Kumar & D. Jain. 2016. Sumatriptan Succinate Loaded Microspheres Containing Compressed Core Tablets for Effective Treatment of Migraine. *Bull. Pharm. Res.* 6(2): 56-67.
- Deb, P., N. Debangshu, C. Dipankar, B. Tejendra, & C. Koushik. 2013. Study of Various Parameters Effecting in Formulation of Water Soluble Metformin Hydrochloride Ethyl-Cellulose Micro-Particles. *JDDT.* 3(2): 1-5.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke III. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke V. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dupinder, K., S. Seema, S. Gurpreet, & A. C. Rana. 2012. Biodegradable Microspheres: A Review. *IRJP.* 3(12): 23-27.
- Garud, N., & A. Garud. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Trop. J. Pharm. Res.* 11(4): 577-583.
- Giunchedi, P., C. Julianoa, E. Gavini, M. Cossu, & M. Sorrenti. 2002. Formulation and In Vivo Evaluation of Chlorhexidine Buccal Tablets Prepared Using Drug-Loaded Chitosan Microspheres. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53: 233-239.
- Ghodake, J.D., J. S. Vidhate, D. A. Shinde, & A. N. Kadam. 2010. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres Containing Anti-diabetic (Metformin Hydrochloride) Drug. *Int.J. PharmTech Res.* 2(1): 378-384.
- Hadisoewignyo, L. 2015. Bahan Ko-Proses dalam Metode Kempa Langsung. *Medicinus.* 28(1): 29-34.
- Hejazi, R., & Amiji, M. 2003. Chitosan-Based Gastrointestinal Delivery Systems. *J.Contr. Rel.* 89: 151-165.
- Herrmann, J., & R. Bodmeier. 1998. Biodegradable, Somatostatin Acetate Containing Microspheres Prepared by Various Aqueous and Non-Aqueous Solvent Evaporation Methods. *Europ. J. Pharm. Biopharm. : Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* 45(1): 75-82.
- Hire, N. N., & D. V. Derle. 2014. Microsphere As Drug Carrier: A Review. *Int. J. Adv. Res.* 2(3): 901-913.

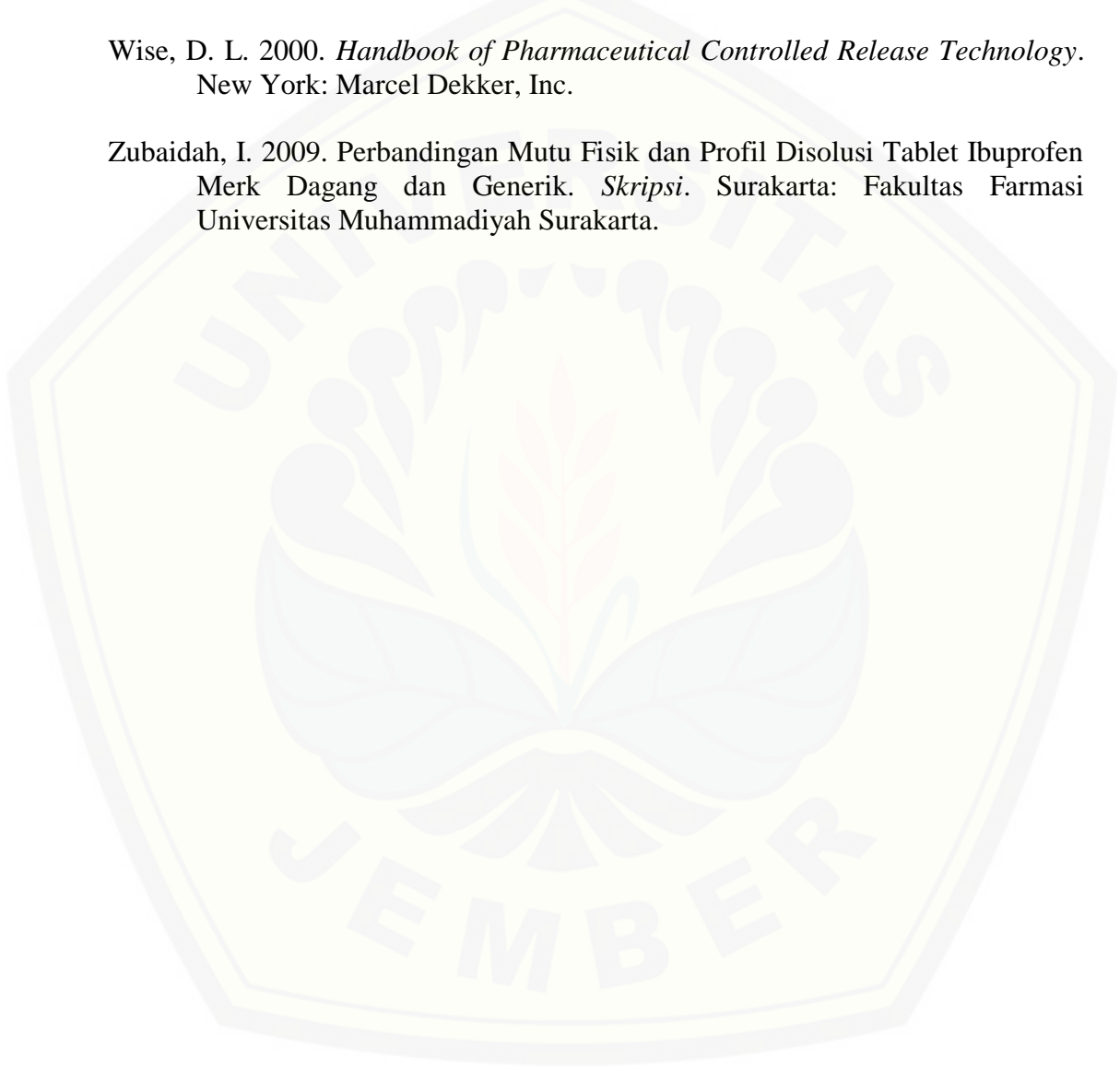
- Kencana, A. 2009. Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Khan, K. A. 1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharm. Pharmac.* 27: 48-49.
- Kim, K. K. & D. W. Pack. 2006. Microspheres for Drug Delivery. *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*. 1: 19-50.
- Lachman, L., H. A. Lieberman, & J. L. Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi 3, Jilid 2. Terjemahan Siti Suyatmi. Jakarta : UI Press.
- Li, G., G. Liu, E. T. Kang, K. G. Neoh, & X. Yang. 2008. pH-Responsive Hollow Polymeric Microspheres From Silica-Polymer Core Shell Microspheres. *Nankai University*. 24(16): 9050-9055.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, & A. K. Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science*. 2012: 1-7.
- Muhaimin. 2013. Study of Microparticle Preparation by The Solvent Evaporation Method Using Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM). *Disertasi*. Berlin: Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Freie Universität Berlin.
- Naik, J. B., A. B. Lokhande, S. Mishra, & R. D. Kulkarni. 2012. Development of Sustained Release Micro/Nano Particles Using Different Solvent Emulsification Techniques : A Review. *Int. J. Pharm. Bio Sci.* 3(4): 573-590.
- Narang, N. 2011. An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *Int. J. App. Pharm.* 3: 1-7.
- Nayak, A.K., D. Pal & K. Santra, 2014. Tamarind Seed Polysaccharide-gellan Mucoadhesive Beads for Controlled Release of Metformin HCl. *Carb. Pol.*, 103: 154–163.
- O'Donnell, P. B., & J. W. McGinity. 1997. Preparation of Microspheres by The Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 28(1): 25-42.
- Pandit, V., R. S. Pai, V. Yadav, K. Devi, B. B. Surekha, M. N. Inamdar, & S. Suresh. 2013. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Floating Microspheres of Metformin Hydrochloride. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 39(1): 117-27.

- Parmar, H., S. Bakliwal, N. Gujarathi, B. Rane, & S. Pawar. 2010. Different Method of Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microsphere. *IJABPT*. 1(3): 1157-1167.
- Patel, A., S. Ray, & R. S. Thakur. 2006. Invitro Evaluation and Optimization of Controlled Release Floating Drug Delivery System of Metformin Hydrochloride. *DARU*. 14(2): 57-64.
- Patel, S., T. Chand, & M. Talsania. 2013. Formulation Development and Evaluation of Microspheres Containing Duloxetine Hydrochloride. *IJRPBS*. 4(2): 568-572.
- Patel, K.S., M. B. Patel, A. A. Ajmera, P. B. Patel, & K. B. Rathod. 2013. Formulation and Evaluation of Nicorandil Microspheres. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5(2): 593-597.
- Prabowo, Y.A. 2016. Formulasi Sediaan Tablet Liquisolid Glibenklamid dengan Pelarut PEG 400 dan Laktosa Sebagai Carrier Material. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
- Pratiwi, T. L., E. D. Irawan, & L. O. R. K. Sari. 2015. Optimasi Konsentrasi dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Pustaka Kesehatan* 3(3): 408-413.
- Rajesh, M., B. K. Kumar, S. M. Sundaram, & M. K. Pippala. 2013. Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride Microspheres by Solvent Evaporation Method. *IJPRS*. 2(1): 121-127.
- Rathod, U. C., A. K. Patel, & D. Shah, 2012. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stirring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCl. *Schol. Res. Lib.* 4(3): 972-978.
- Rijal, M. A. S., A. Mikail, & R. Sari. 2010. Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Fisik Serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan. *Majalah Farmasi Airlangga*. 8(2): 28-33.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, & M. E. Quin. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, & K. R. Reddy. 2010. Design And Evaluation Of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules Of Anti Tubercular Drugs For Oral Use. *Int. J. Chemt. Res.*, 2(1): 88-98.

- Sagheer, F. A. A., M. A. Al Sughayer, S. Muslim, dan M. Z. Elsabee. 2009. Extraction and Characterization of Chitin and Chitosan from Marine Sources in Arabian Gulf. *Carbohydr. Polym.* 77(2): 410-419.
- Sahil, K., M. Akanksha, S. Premjeet, A. Bilandi, & B. Kapoor. 2011. Microsphere: A Review. *IJRPC.* 1(4): 1184-1198.
- Sappidi, S., K. Thadkala, J. Kota, & J. Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.* 6(4): 213-226.
- Sengel, C. T., C. Hascicek, & N. Gonul. 2006. Development and in-vitro evaluation of modified release tablets including ethylcellulose microspheres loaded with diltiazem hydrochloride. *J. Microencapsul.* 23(2): 135-152.
- Setter, S. M., J. L. Iltz, J. Thams, & R. K. Campbell. 2003. Metformin Hydrochloride in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Review with A Focus on Dual Therapy. *Clinical Therapeutics.* 25(12): 2991-3026.
- Setyawan, D., Widjaja, B., & Ningtyas, Z. F. 2010. Pengaruh Avicel Ph 102 Terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dengan Metode Cetak Langsung. *Majalah Ilmu Kefarmasian.* 8(1): 9-16.
- Sharma, V. K., V. Nautliyal, K. K. Goel, & A. Sharma. 2010. Assesment of Thermal Stability of Metformin Hydrochloride. *Asian J. Chem.* 22(5): 2561-3566.
- Sinha, V. R., A. K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, & S. Dhawan. 2004. Chitosan Microspheres as A Potential Carrier for Drugs. *Int. J. Pharm.* 274: 1-33.
- Siregar, J. P. Charles, & S. Wikarsa. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet.* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale.* 36th Edition. USA: Pharmaceutical Press.
- Umar, S., W. Ningsih, M. Meliana. 2014. Formulasi Granul Mukoadhesif Ketoprofen Menggunakan Polimer Kitosan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis.* 1(1), 48-53.



- Ummadi, S., B. Sharavani, N. G. R. Rao, M. S. Reddy, & B. S. Nayak. 2013. Overview on Controlled Release Dosage Form. *Int. J. Pharm. Sci.* 3(4): 258-269.
- Varde, N. K., & D. W. Pack. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opin. Biol. Ther.* 4(1): 35-51.
- Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Zubaidah, I. 2009. Perbandingan Mutu Fisik dan Profil Disolusi Tablet Ibuprofen Merk Dagang dan Generik. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.



LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis Metformin hidroklorida

# HILDOSE

SHIVAM CHAMBERS, 106/108, 1<sup>ST</sup> FLOOR, S.V. ROAD, GOREGAON (WEST), MUMBAI-400062 •  
 TEL NOS.91-22-26764099 / 26764172 / 73 • FAX NO. 91-22-26764054

DATE :- 08/07/2013 ISO:9001-2008  
CERTIFIED F/Q/02  
ISSUE NO.:- 01

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

ITEM : METFORMIN HCL BP (PARTICLE SIZE :- 100 MESH) ✓  
 MFG. DT. : JUNE 2013  
 EXP. DT. : MAY 2018 ✓  
 BATCH QTY. : 950 KGS.  
 BATCH NO. : H 0427 06 13-14 ✓

Test	Specifications	Results
Description	White or almost white crystals.	White crystals
Solubility	Freely soluble in water, slightly soluble in alcohol, practically insoluble in acetone and in methylene chloride	Freely soluble in water, slightly soluble in alcohol, practically insoluble in acetone and in methylene chloride ✓
Identification	A. MP:- 222°C to 226°C B. IR- complies with Metformin Hydrochloride RS C. TLC- The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution. D. A Pink color develops E. Chloride:- It gives reaction of chlorides	MP:- 223.9°C ✓ Complies with Metformin Hydrochloride RS The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution. A Pink color develops Chloride:- It gives reaction of chlorides
Appearance of solution	Solution S is clear and colorless.	Solution S is clear and colorless.
Related substances by HPLC	Impurity- A NMT 0.02% Any other impurity NMT 0.1% Total impurity NMT 0.3%	0.006% 0.053% 0.087%
Heavy metals	NMT 10 ppm	< 10 ppm
Sulphated Ash	NMT 0.1% w/w	0.03%
Loss on drying	NMT 0.5% w/w	0.24% ✓
Assay	Metformin Hydrochloride contains not less than 98.5% & not more than 101% of C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> .HCL, calculated with reference to the dried substance	Metformin Hydrochloride contains 99.93% of C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> .HCL, calculated with reference to the dried substance ✓
Particle size	NLT 95% passing through 100 mesh sieve	98.33% passing through 100 mesh sieve

**NOTE: THE ABOVE PRODUCT IS CONFORMING TO THE SPECIFIED LIMITS MENTIONED ABOVE.**

PREPARED BY :- <u>Adhambir</u>	CHECKED BY :- <u>[Signature]</u>
--------------------------------	----------------------------------

## B. Certificate of Analysis Kitosan

**KOYO CHEMICAL CO., LTD.**

Tokyo office: 3-17-7, Ueno, Taito-ku, Tokyo 110-0005, JAPAN  
 Tel: +81-3-5807-8871 Fax: +81-3-5807-8730

Osaka office: 1-17, Taiyujicho, Kita-ku, Osaka-city, Osaka 530-0051, JAPAN  
 Tel: +81-6-6365-1666 Fax: +81-6-6365-1757

Sakaiminato factory: Takenouchi Danchi 217, Sakaiminato, Tottori, 684-0046 JAPAN  
 Tel: +81-859-45-3086 Fax: +81-859-45-3087

To whom it may concern:

**Certificate of analysis**

Product name: Koyo Chitosan FM-40  
 Lot No. 0402-27 ✓  
 Quantity: 25.10kg (25kg × 1, 0.10kg × 1)  
 Date of manufacture: April 2, 2015  
 Shelf life: April 2, 2017

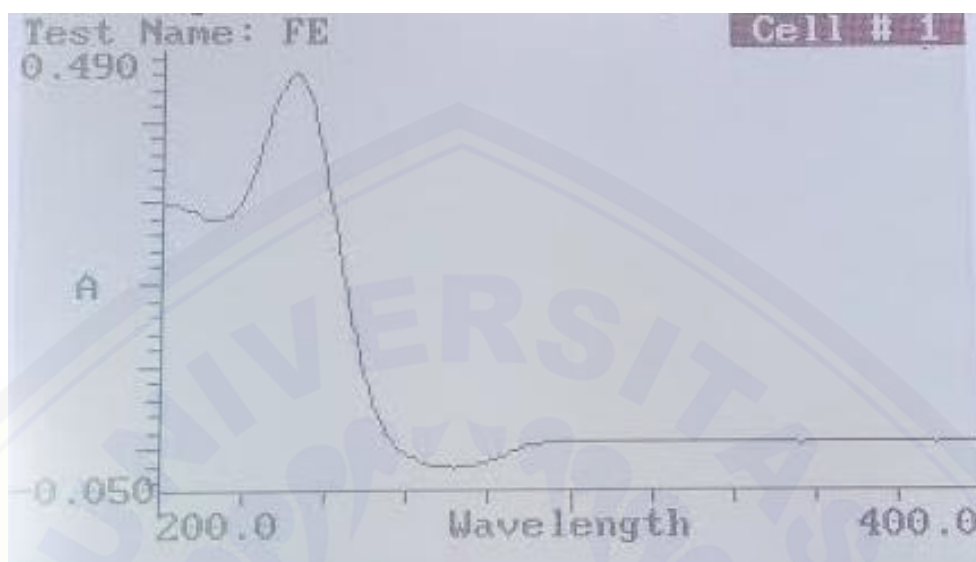
List	Analytical value	Remark
Appearance	White ~ yellowish powder	Visual external exam
Particle size	42 mesh pass over 95%	JIS shifter
Loss on drying	8.1%	Japan's Specifications and Standards for Food Additives
Residue on ignition	0.13%	Japan's Specifications and Standards for Food Additives
Viscosity	29 mPa·s	M Viscometer 0.5% 20°C
Degree of deacetylation	91.6%	Colloidal titration method
Bacterium content	below $3 \times 10^3$ /g	Food hygiene analysis
Coliform	Negative	"
Heavy metals (as Pb)	Pass the test	Japan's Specifications and Standards for Food Additives
Arsenic (as As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Pass the test	Japan's Specifications and Standards for Food Additives

January 15, 2016

*Yoshiko Hamada*  
 Koyo Chemical Co., Ltd.  
 Q.C.Dept.Manager Y.Hamada

Verified By :  
*Ran*  
 PT. Signa Husada  
 J A K A R T A  
 QA Dept

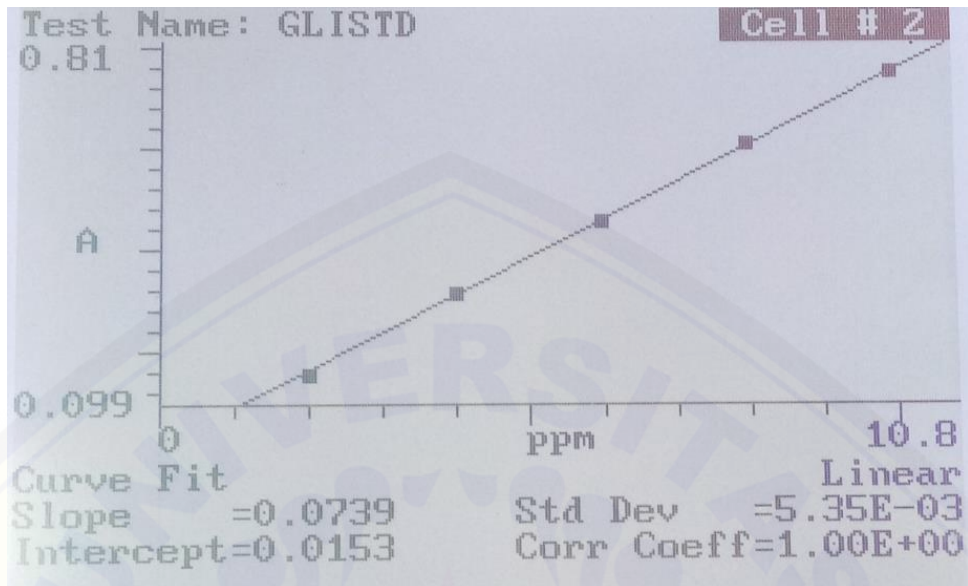
**C. Hasil Scanning Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam Aquadest**



Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	0,416	224	0,468
201	0,418	225	0,491
202	0,416	226	0,513
203	0,412	227	0,536
204	0,408	228	0,557
205	0,405	229	0,574
206	0,400	230	0,586
207	0,398	231	0,598
208	0,394	232	0,607
209	0,390	233	0,611
210	0,386	234	0,609
211	0,382	235	0,602
212	0,377	236	0,589
213	0,376	237	0,571
214	0,374	238	0,546
215	0,375	239	0,516
216	0,376	240	0,482
217	0,379	241	0,444
218	0,385	242	0,404
219	0,392	243	0,368
220	0,403	244	0,332
221	0,415	245	0,289
222	0,431	246	0,244
223	0,450	247	0,204

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
248	0,177	291	0,003
249	0,149	292	0,004
250	0,122	293	0,005
251	0,096	294	0,005
252	0,075	295	0,006
253	0,058	296	0,007
254	0,045	297	0,007
255	0,032	298	0,007
256	0,019	299	0,007
257	0,011	300	0,007
258	0,004	301	0,007
259	-0,003	302	0,008
260	-0,007	303	0,008
261	-0,009	304	0,008
262	-0,012	305	0,008
263	-0,015	306	0,008
264	-0,017	307	0,008
265	-0,019	308	0,008
266	-0,020	309	0,007
267	-0,022	310	0,008
268	-0,023	311	0,007
269	-0,023	312	0,008
270	-0,024	313	0,008
271	-0,024	314	0,007
272	-0,024	315	0,007
273	-0,024	316	0,007
274	-0,023	317	0,007
275	-0,023	318	0,008
276	-0,022	319	0,008
277	-0,021	320	0,007
278	-0,020	321	0,007
279	-0,019	322	0,008
280	-0,017	323	0,008
281	-0,015	324	0,008
282	-0,014	325	0,007
283	-0,012	326	0,008
284	-0,010	327	0,008
285	-0,008	328	0,008
286	-0,006	329	0,008
287	-0,004	330	0,008
288	-0,002	331	0,008
289	0,000	332	0,008
290	0,002	333	0,008

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
334	0,009	368	0,007
335	0,008	369	0,006
336	0,007	370	0,007
337	0,008	371	0,007
338	0,007	372	0,007
339	0,008	373	0,006
340	0,008	374	0,007
341	0,007	375	0,007
342	0,008	376	0,007
343	0,007	377	0,007
344	0,008	378	0,007
345	0,008	379	0,007
346	0,008	380	0,007
347	0,008	381	0,007
348	0,008	382	0,007
349	0,007	383	0,007
350	0,007	384	0,007
351	0,007	385	0,007
352	0,007	386	0,007
353	0,007	387	0,006
354	0,008	388	0,006
355	0,008	389	0,007
356	0,007	390	0,006
357	0,006	391	0,007
358	0,007	392	0,007
359	0,007	393	0,007
360	0,007	394	0,007
361	0,007	395	0,007
362	0,007	396	0,007
363	0,007	397	0,007
364	0,007	398	0,007
365	0,007	399	0,006
366	0,007	400	0,007
367	0,007		

**D. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Aquadest**

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
2,000	0,158
4,000	0,317
6,000	0,459
8,000	0,610
10,000	0,751

Persamaan regresi kurva baku:

$$Y = 0,0739x + 0,0153$$

$$\text{Koefisien korelasi } (r) = 0,9998$$

**E. Hasil Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency Microspheres***

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-rata ± SD (%)
A	1	0,498	6,532	63,884	65,479 ± 1,680
	2	0,500	6,559	65,322	
	3	0,516	6,775	67,232	
B	1	0,558	7,344	73,438	72,534 ± 0,953
	2	0,544	7,154	71,538	
	3	0,552	7,263	72,626	
C	1	0,506	6,640	66,283	68,400 ± 2,218
	2	0,520	6,829	68,209	
	3	0,538	7,073	70,707	
D	1	0,550	7,235	72,344	74,782 ± 2,206
	2	0,577	7,601	75,363	
	3	0,588	7,750	76,639	

**Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency***

- Diketahui: - Berat *microspheres* yang didapatkan = 1,225 gram
  - Kadar yang didapatkan = 6,532 ppm
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg metformin hidroklorida  

$$\frac{\text{berat metformin yang ditimbang}}{0,05 \text{ gram}} = \frac{\text{berat } \textit{microspheres} \text{ yang ditimbang}}{x}$$

$$\frac{0,750 \text{ gram}}{0,05 \text{ gram}} = \frac{1,225 \text{ gram}}{x}$$

$$x = 0,0817 \text{ gram}$$

- Menimbang *microspheres*: 0,0835 gram
- Jumlah metformin HCl dalam sampel

$$\frac{0,750 \text{ gram}}{x} = \frac{1,225 \text{ gram}}{0,0835 \text{ gram}}$$

$$x = 0,05112 \text{ gram}$$

$$x = 51,122 \text{ mg}$$

- Kadar yang terdapat dalam labu ukur 100 mL

$$\frac{51,122 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 511,22 \text{ ppm}$$



- Pengenceran sebanyak 50 kali

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 511,22 \text{ ppm} = 10,224 \text{ ppm}$$

- % *Entrapment Efficiency*

$$\frac{6,532 \text{ ppm}}{10,224 \text{ ppm}} \times 100 \% = 63,884 \%$$

Analisis Statistik *Entrapment Efficiency*

- Hasil *one way ANOVA*

**Descriptives**

EE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					Formula 1	3		
Formula 2	3	7.25340E1	.953335	.550408	70.16578	74.90222	71.538	73.438
Formula 3	3	6.83997E1	2.218154	1.280652	62.88947	73.90987	66.283	70.707
Formula 4	3	7.47820E1	2.205658	1.273437	69.30284	80.26116	72.344	76.639
Total	1	7.02988E1	4.076732	1.176851	67.70852	72.88898	63.884	76.639
	2							

**Test of Homogeneity of Variances**

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.697	3	8	.580

**ANOVA**

EE	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	155.788	3	51.929	15.370	.001
Within Groups	27.030	8	3.379		
Total	182.817	11			

- Uji Post-Hoc

### Multiple Comparisons

EE

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-7.054667*	1.500823	.007	-11.86083	-2.24850
	Formula 3	-2.920333	1.500823	.283	-7.72650	1.88583
	Formula 4	-9.302667*	1.500823	.001	-14.10883	-4.49650
Formula 2	Formula 1	7.054667*	1.500823	.007	2.24850	11.86083
	Formula 3	4.134333	1.500823	.094	-.67183	8.94050
	Formula 4	-2.248000	1.500823	.481	-7.05416	2.55816
Formula 3	Formula 1	2.920333	1.500823	.283	-1.88583	7.72650
	Formula 2	-4.134333	1.500823	.094	-8.94050	.67183
	Formula 4	-6.382333*	1.500823	.012	-11.18850	-1.57617
Formula 4	Formula 1	9.302667*	1.500823	.001	4.49650	14.10883
	Formula 2	2.248000	1.500823	.481	-2.55816	7.05416
	Formula 3	6.382333*	1.500823	.012	1.57617	11.18850

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

### F. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel *Microspheres* Menggunakan SEM

No.	Formula A ( $\mu\text{m}$ )	Formula B ( $\mu\text{m}$ )	Formula C ( $\mu\text{m}$ )	Formula D ( $\mu\text{m}$ )
1	20	60	120	80
2	25	50	110	90
3	20	80	60	100
4	35	60	65	20
5	35	60	70	30
6	25	80	80	30
7	20	40	90	30
8	40	40	100	60
9	40	100	90	20
10	50	30	80	40
11	50	110	100	35
12	20	50	80	30
13	25	50	90	25
14	20	60	100	25
15	30	60	80	45
16	50	40	80	40
17	90	50	70	60

18	25	70	110	45
19	30	50	80	30
20	20	80	90	100
21	95	110	130	100
22	40	65	140	80
23	50	40	80	60
24	20	75	80	90
25	25	40	55	25
26	20	30	85	40
27	25	50	100	30
28	30	100	75	25
29	25	60	60	35
30	25	70	120	40
31	40	70	90	45
32	30	80	65	30
33	60	70	95	30
34	50	40	85	55
35	20	25	110	55
36	110	40	70	20
37	30	70	90	45
38	40	60	80	35
39	35	50	60	25
40	25	80	100	35
41	30	40	120	50
42	60	50	70	25
43	40	40	75	25
44	50	60	80	35
45	100	60	100	40
46	70	70	90	75
47	20	50	65	60
48	30	100	70	40
49	30	80	60	45
50	25	50	80	50
Rata-rata ± SD (µm)	38,4 ± 21,816	60,9 ± 23,521	86,5 ± 19,332	45,6 ± 22,466

### G. Perhitungan Jumlah *Microspheres* yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida untuk Pembuatan Tablet

Formula B

- Diketahui: - Bobot metformin HCl yang ditimbang = 0,751 gram = 751 mg
- Bobot *microspheres* = 2,495 gram = 2495 mg
- % *Entrapment Efficiency* = 72,534 %

- Jumlah *Microspheres* yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida

$$\frac{72,534}{100} \times 751 \text{ mg} = 544,730 \text{ mg}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{544,730 \text{ mg}} \times 2495 \text{ mg} = 229,013 \text{ mg}$$

Formula D

- Diketahui: - Bobot metformin HCl yang ditimbang = 0,750 gram = 750 mg  
- Bobot *microspheres* = 2,8511 gram = 2851,1 mg  
- % *Entrapment Efficiency* = 74,782 %
- Jumlah *Microspheres* yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida

$$\frac{74,782}{100} \times 750 \text{ mg} = 560,865 \text{ mg}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{560,865 \text{ mg}} \times 2851,1 \text{ mg} = 254,170 \text{ mg}$$

#### H. Hasil Pengujian Sudut Diam Campuran Serbuk

Formula	Replikasi	Tinggi (cm)	Jari-jari (cm)	Sudut diam (°)	Rata-rata ± SD (°)	Sifat alir
1	1	2,3	5	24,702	25,328 ± 0,542	Sangat baik
	2	2,4	5	25,641		
	3	2,4	5	25,641		
2	1	2,5	4	32,005	31,658 ± 0,601	Baik
	2	2,5	4	32,005		
	3	2,4	4	30,964		
3	1	2,5	4	32,005	32,345 ± 0,588	Baik
	2	2,5	4	32,005		
	3	2,6	4	33,024		

Contoh Perhitungan Sudut Diam

- Diketahui: - Berat serbuk (m) = 10 gram  
- Tinggi (h) = 2,3 cm  
- Jari-jari (r) = 5 cm
- Sudut diam ( $\theta$ ) =  $\tan^{-1} \frac{h}{r} = \tan^{-1} \frac{2,3 \text{ cm}}{5 \text{ cm}} = 24,702^\circ$

### I. Hasil Pengujian Indeks Kompresibilitas Campuran Serbuk

Formula	Replikasi	Volume awal (ml)	Volume mampat (ml)	Indeks kompresibilitas (%)	Rata-rata ± SD (%)	Sifat alir
1	1	70	63	10,000	9,524 ± 0,825	Sangat baik
	2	70	64	8,571		
	3	70	63	10,000		
2	1	83	75	9,639	10,442 ± 0,696	Baik
	2	83	74	10,843		
	3	83	74	10,843		
3	1	83	74	10,843	11,245 ± 0,696	Baik
	2	83	73	12,048		
	3	83	74	10,843		

#### Contoh Perhitungan Indeks Kompresibilitas

- Diketahui:
  - Berat serbuk (m) = 30 gram
  - Volume awal (V1) = 70 mL
  - Volume mampat (V2) = 63 mL
- Berat jenis nyata ( $\rho_b$ ) =  $\frac{m}{V_1} = \frac{30 \text{ gram}}{70 \text{ mL}} = 0,429 \text{ g/ml}$
- Berat jenis mampat ( $\rho_t$ ) =  $\frac{m}{V_2} = \frac{30 \text{ gram}}{63 \text{ mL}} = 0,476 \text{ g/ml}$
- Carr's Compressibility Index* =  $\frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_t} \times 100 \%$ 

$$= \frac{0,476 - 0,429}{0,476} \times 100 \%$$

$$= 9,524 \%$$

### J. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran Tablet

Replikasi	Formula 1		Formula 2		Formula 3	
	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)
1	0,450	1,260	0,480	1,260	0,490	1,260
2	0,450	1,260	0,480	1,270	0,480	1,260
3	0,450	1,270	0,480	1,260	0,480	1,260
4	0,460	1,260	0,490	1,260	0,480	1,270
5	0,460	1,270	0,480	1,260	0,490	1,260
6	0,460	1,265	0,490	1,270	0,480	1,260
7	0,460	1,265	0,490	1,265	0,490	1,260
8	0,460	1,260	0,480	1,260	0,490	1,270
9	0,460	1,260	0,480	1,270	0,490	1,270

10	0,460	1,260	0,480	1,265	0,490	1,260
11	0,460	1,270	0,490	1,265	0,490	1,260
12	0,450	1,270	0,490	1,260	0,490	1,270
13	0,450	1,270	0,490	1,260	0,480	1,270
14	0,450	1,270	0,490	1,270	0,490	1,270
15	0,450	1,270	0,490	1,270	0,490	1,260
16	0,460	1,265	0,480	1,270	0,490	1,260
17	0,460	1,265	0,490	1,260	0,490	1,260
18	0,460	1,260	0,480	1,270	0,480	1,270
19	0,460	1,265	0,480	1,265	0,480	1,270
20	0,460	1,265	0,480	1,260	0,480	1,260
Rata-rata	0,457	1,265	0,485	1,265	0,486	1,264
SD	0,005	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005

### K. Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet

Persamaan regresi kurva baku metformin hidroklorida dalam *aquadest*

$$y = 0,0739x + 0,0513$$

$$r = 0,9998$$

Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (%)
1	0,766	10,158	101,583
2	0,787	10,442	104,425
3	0,794	10,537	105,372
4	0,719	9,522	95,223
5	0,787	10,442	104,425
6	0,759	10,064	100,636
7	0,780	10,348	103,478
8	0,751	9,955	99,553
9	0,756	10,023	100,230
10	0,720	9,536	95,359
Rata-rata ± SD (%)			101,028 ± 3,606
Nilai penerimaan			8,656

Formula 2

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (%)
1	0,718	9,509	95,088
2	0,770	10,212	102,124
3	0,700	9,265	92,652
4	0,728	9,644	96,441

5	0,755	10,009	100,095
6	0,722	9,563	95,629
7	0,686	9,076	90,758
8	0,717	9,495	95,953
9	0,761	10,091	100,907
10	0,746	9,888	98,877
Rata-rata ± SD (%)			96,752 ± 3,681
Nilai penerimaan			8,833

## Formula 3

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (%)
1	0,705	9,333	93,329
2	0,722	9,563	95,629
3	0,744	9,861	98,606
4	0,728	9,644	96,441
5	0,696	9,211	92,111
6	0,712	9,428	94,276
7	0,660	8,724	87,240
8	0,766	10,158	101,583
9	0,673	8,900	88,999
10	0,751	9,955	99,553
Rata-rata ± SD (%)			94,777 ± 4,558
Nilai penerimaan			10,939

## Contoh Perhitungan Pengujian Keseragaman Kandungan

- Diketahui: - Konsentrasi yang didapatkan = 10,158 mg/L  
- Konstanta penerimaan (jika n = 10) = 2,4
- Jumlah metformin HCl dalam sampel  
Jumlah (mg) = konsentrasi sampel (mg/L) x faktor pengenceran (fp) x volume labu takar (ml)  
= 10,158 mg/L x 50 x 0,1 L  
= 50,79 mg
- Kadar tablet =  $\frac{\text{jumlah zat}}{\text{zat aktif}} \times 100 \%$   
=  $\frac{50,79 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100 \%$   
= 101,583 %
- Nilai penerimaan  
Rata-rata kadar formula 1 = 101,028 %  
T = 100 %, maka yang digunakan adalah M (kasus 1)  
Kondisi : 98,5 % ≤ x ≤ 101,5 %

Nilai :  $M = x (Np = ks)$

Nilai penerimaan (Np) = konstanta penerimaan (k) x simpangan baku (s)  
 $= 2,4 \times 3,606$   
 $= 8,656$

#### L. Hasil Pengujian Kekerasan Tablet

Replikasi	Kekerasan (Kg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	11	6	6
2	10	6	6
3	11	7	6
4	10	8	7
5	10	7	8
6	11	7	7
7	10	7	6
8	10	7	7
9	12	7	7
10	11	8	7
Rata-rata ± SD (Kg)	10,600 ± 0,699	7,000 ± 0,667	6,700 ± 0,675

#### M. Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet

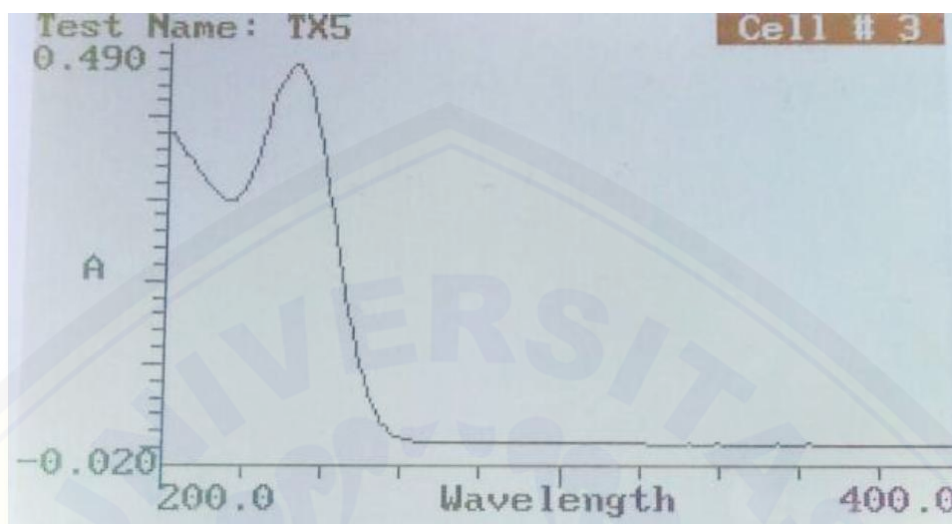
Formula	Replikasi	Bobot awal (gram)	Bobot akhir (gram)	Bobot yang hilang (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	1	12,076	12,042	0,279	0,255 ± 0,079
	2	12,062	12,023	0,320	
	3	12,096	12,075	0,167	
2	1	12,063	11,972	0,762	0,549 ± 0,187
	2	12,046	11,989	0,472	
	3	12,052	12,002	0,413	
3	1	12,035	11,938	0,806	0,563 ± 0,211
	2	12,069	12,014	0,457	
	3	12,025	11,974	0,427	

Contoh Perhitungan % Bobot yang Hilang atau % Kerapuhan

- Diketahui: - Bobot awal (W1) = 12,076 gram  
 - Bobot akhir (W2) = 12,042 gram
- % Bobot yang hilang =  $\frac{W1-W2}{W1} \times 100 \%$   
 $= \frac{12,076 - 12,042}{12,076} \times 100 \%$   
 $= 0,279 \%$



**N. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8**

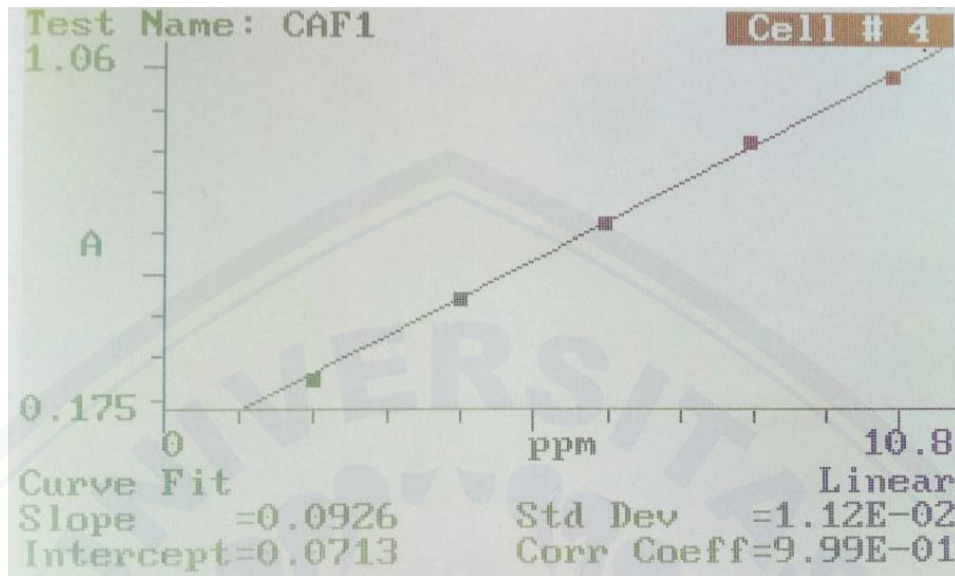


Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	0,373	225	0,375
201	0,379	226	0,392
202	0,379	227	0,410
203	0,366	228	0,426
204	0,363	229	0,438
205	0,353	230	0,447
206	0,350	231	0,456
207	0,345	232	0,463
208	0,337	233	0,467
209	0,330	234	0,465
210	0,326	235	0,459
211	0,319	236	0,450
212	0,313	237	0,437
213	0,308	238	0,417
214	0,305	239	0,396
215	0,300	240	0,370
216	0,298	241	0,342
217	0,298	242	0,312
218	0,299	243	0,283
219	0,304	244	0,257
220	0,311	245	0,228
221	0,319	246	0,189
222	0,330	247	0,161
223	0,344	248	0,141
224	0,357	249	0,122

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
250	0,102	293	0,007
251	0,081	294	0,007
252	0,067	295	0,007
253	0,054	296	0,007
254	0,046	297	0,007
255	0,036	298	0,007
256	0,028	299	0,007
257	0,023	300	0,007
258	0,019	301	0,007
259	0,015	302	0,007
260	0,013	303	0,007
261	0,012	304	0,007
262	0,011	305	0,007
263	0,010	306	0,007
264	0,009	307	0,007
265	0,008	308	0,007
266	0,008	309	0,006
267	0,007	310	0,006
268	0,008	311	0,006
269	0,008	312	0,006
270	0,007	313	0,006
271	0,007	314	0,006
272	0,008	315	0,006
273	0,007	316	0,006
274	0,007	317	0,006
275	0,007	318	0,006
276	0,007	319	0,006
277	0,007	320	0,006
278	0,007	321	0,006
279	0,007	322	0,006
280	0,007	323	0,006
281	0,007	324	0,005
282	0,007	325	0,005
283	0,007	326	0,005
284	0,007	327	0,005
285	0,007	328	0,005
286	0,007	329	0,005
287	0,007	330	0,005
288	0,007	331	0,005
289	0,007	332	0,005
290	0,007	333	0,005
291	0,007	334	0,005
292	0,007	335	0,005

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
336	0,005	369	0,004
337	0,005	370	0,005
338	0,005	371	0,005
339	0,005	372	0,005
340	0,006	373	0,005
341	0,006	374	0,005
342	0,005	375	0,005
343	0,005	376	0,005
344	0,005	377	0,005
345	0,005	378	0,004
346	0,005	379	0,005
347	0,005	380	0,005
348	0,005	381	0,005
349	0,005	382	0,006
350	0,005	383	0,005
351	0,005	384	0,005
352	0,004	385	0,005
353	0,005	386	0,005
354	0,006	387	0,005
355	0,006	388	0,005
356	0,005	389	0,005
357	0,005	390	0,006
358	0,005	391	0,005
359	0,005	392	0,005
360	0,005	393	0,005
361	0,005	394	0,005
362	0,003	395	0,005
363	0,006	396	0,005
364	0,005	397	0,005
365	0,006	398	0,005
366	0,005	399	0,005
367	0,005	400	0,005
368	0,005		

**O. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8**



Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
2,000	0,249
4,000	0,446
6,000	0,630
8,000	0,825
10,000	0,986

Persamaan regresi kurva baku:

$$Y = 0,0926x + 0,0713$$

Koefisien korelasi (r) = 0,9995

**P. Hasil Uji Disolusi Tablet**

Formula 1

t (menit)	Absorbansi			Absorbansi rata-rata	C' (ppm)	C'' (µg/ml)	C kum (µg/ml)	Q (µg)	Fk	Q total (mg)	Pelepasan (%)
	Abs 1	Abs 2	Abs 3								
15	0,129	0,144	0,159	0,144	0,785	7,851	7,851	7065,875	0,000	7,066	14,132
30	0,172	0,191	0,196	0,186	1,242	12,423	20,274	11180,346	39,255	11,220	22,439
45	0,299	0,346	0,342	0,329	2,783	27,829	48,103	25046,436	101,368	25,148	50,296
60	0,334	0,366	0,376	0,359	3,103	31,033	79,136	27929,806	240,515	28,170	56,341
120	0,386	0,393	0,397	0,392	3,463	34,633	113,769	31169,546	395,680	31,565	63,130
180	0,406	0,401	0,416	0,408	3,632	36,325	150,094	32692,225	568,844	33,261	66,522
240	0,423	0,431	0,424	0,426	3,830	38,305	188,398	34474,082	750,468	35,225	70,449
300	0,409	0,396	0,398	0,401	3,560	35,605	224,003	32044,276	941,991	32,986	65,973
360	0,387	0,389	0,362	0,379	3,326	33,265	257,268	29938,445	1120,014	31,058	62,117
420	0,379	0,365	0,352	0,365	3,175	31,753	289,021	28577,754	1286,339	29,864	59,728
480	0,367	0,359	0,345	0,357	3,085	30,853	319,874	27767,819	1445,104	29,213	58,426

Formula 2

t (menit)	Absorbansi			Absorbansi rata-rata	C' (ppm)	C'' ( $\mu\text{g/ml}$ )	C kum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Q ( $\mu\text{g}$ )	Fk	Q total (mg)	Pelepasan (%)
	Abs 1	Abs 2	Abs 3								
15	0,233	0,169	0,209	0,204	1,429	14,294	14,294	12865,011	0,000	12,865	25,730
30	0,242	0,216	0,212	0,223	1,642	16,418	30,713	14776,458	71,472	14,848	29,696
45	0,243	0,222	0,220	0,228	1,696	16,958	47,671	15262,419	153,564	15,416	30,832
60	0,244	0,236	0,224	0,235	1,764	17,642	65,313	15877,970	238,355	16,116	32,233
120	0,247	0,241	0,232	0,240	1,822	18,218	83,531	16396,328	326,566	16,723	33,446
180	0,251	0,242	0,234	0,242	1,847	18,470	102,001	16623,110	417,657	17,041	34,082
240	0,253	0,26	0,236	0,250	1,926	19,262	121,263	17335,853	510,007	17,846	35,692
300	0,260	0,262	0,241	0,254	1,977	19,766	141,030	17789,417	606,317	18,396	36,791
360	0,267	0,265	0,243	0,258	2,020	20,198	161,228	18178,186	705,148	18,883	37,767
420	0,315	0,289	0,265	0,290	2,358	23,582	184,809	21223,542	806,138	22,030	44,059
480	0,330	0,301	0,315	0,315	2,635	26,353	211,163	23718,143	924,046	24,642	49,284

Formula 3

t (menit)	Absorbansi			Absorbansi rata-rata	C' (ppm)	C'' (µg/ml)	C kum (µg/ml)	Q (µg)	Fk	Q total (mg)	Pelepasan (%)
	Abs 1	Abs 2	Abs 3								
15	0,240	0,235	0,230	0,235	1,768	17,678	17,678	15910,367	0,000	15,910	31,821
30	0,251	0,238	0,240	0,243	1,854	18,542	36,220	16687,905	88,391	16,776	33,553
45	0,255	0,243	0,245	0,248	1,905	19,046	55,266	17141,469	181,102	17,323	34,645
60	0,262	0,245	0,247	0,251	1,944	19,442	74,708	17497,840	276,332	17,774	35,548
120	0,268	0,247	0,249	0,255	1,980	19,802	94,510	17821,814	373,542	18,195	36,391
180	0,276	0,261	0,253	0,263	2,074	20,738	115,248	18664,147	472,552	19,137	38,273
240	0,279	0,274	0,256	0,270	2,142	21,422	136,670	19279,698	576,242	19,856	39,712
300	0,284	0,280	0,258	0,274	2,189	21,890	158,560	19700,864	683,351	20,384	40,768
360	0,289	0,304	0,269	0,287	2,333	23,330	181,890	20996,760	792,801	21,790	43,579
420	0,324	0,306	0,304	0,311	2,592	25,922	207,811	23329,374	909,449	24,239	48,478
480	0,341	0,334	0,324	0,333	2,826	28,261	236,073	25435,205	1039,057	26,474	52,949

## Contoh Perhitungan Uji Disolusi

## Formula 1

- t = 15 menit (absorbansi = 0,129)
  - Kadar (C')
  - $y = 0,0926x + 0,0713$
  - $0,129 = 0,0926x + 0,0713$
  - $x = 0,785 \text{ ppm}$
  - $C' = 0,785 \text{ } \mu\text{g/ml}$
  - $C'' = C' \times \text{faktor pengenceran}$
  - $= 0,785 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 10$
  - $= 7,851 \text{ } \mu\text{g/ml}$
  - $Q = C'' \times \text{volume media}$
  - $= 7,851 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ mL}$
  - $= 7065,875 \text{ } \mu\text{g}$
  - Faktor koreksi (Fk) = 0 karena belum ada obat yang diambil sebelumnya
  - $Q \text{ total} = Q + Fk$
  - $= 7065,875 \text{ } \mu\text{g} + 0$
  - $= 7065,875 \text{ } \mu\text{g}$
  - $= 7,066 \text{ mg}$
  - $\% \text{ pelepasan} = \frac{Q \text{ total}}{\text{dosis}} \times 100 \%$
  - $= \frac{7,066 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100 \%$
  - $= 14,132 \%$
- t = 30 menit (absorbansi = 0,172)
  - Kadar (C')
  - $y = 0,0926x + 0,0713$
  - $0,172 = 0,0926x + 0,0713$
  - $x = 1,242 \text{ ppm}$
  - $C' = 1,242 \text{ } \mu\text{g/ml}$
  - $C'' = C' \times \text{faktor pengenceran}$
  - $= 1,242 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 10$
  - $= 12,423 \text{ } \mu\text{g/ml}$
  - $Q = C'' \times \text{volume media}$
  - $= 12,423 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ mL}$
  - $= 11180,346 \text{ } \mu\text{g}$
  - Faktor koreksi (Fk) = C kumulatif sebelumnya x volume *sampling*
  - $= 7,851 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ mL}$
  - $= 39,255 \text{ } \mu\text{g}$



- $Q \text{ total} = Q + F_k$ 

$$= 11180,346 \mu\text{g} + 39,255 \mu\text{g}$$

$$= 11219,600 \mu\text{g}$$

$$= 11,220 \text{ mg}$$
- $\% \text{ pelepasan} = \frac{Q \text{ total}}{\text{dosis}} \times 100 \%$ 

$$= \frac{11,220 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100 \%$$

$$= 22,439 \%$$
- $t = 45$  menit (absorbansi = 0,299)
  - Kadar ( $C'$ )
 
$$y = 0,0926x + 0,0713$$

$$0,299 = 0,0926x + 0,0713$$

$$x = 2,783 \text{ ppm}$$

$$C' = 2,783 \mu\text{g/ml}$$
  - $C'' = C' \times \text{faktor pengenceran}$ 

$$= 2,783 \mu\text{g/ml} \times 10$$

$$= 27,829 \mu\text{g/ml}$$
  - $Q = C'' \times \text{volume media}$ 

$$= 27,829 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ mL}$$

$$= 25046,436 \mu\text{g}$$
  - Faktor koreksi ( $F_k$ ) =  $C$  kumulatif sebelumnya  $\times$  volume *sampling*

$$= 20,274 \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ mL}$$

$$= 101,368 \mu\text{g}$$
  - $Q \text{ total} = Q + F_k$ 

$$= 25046,436 \mu\text{g} + 101,368 \mu\text{g}$$

$$= 25147,804 \mu\text{g}$$

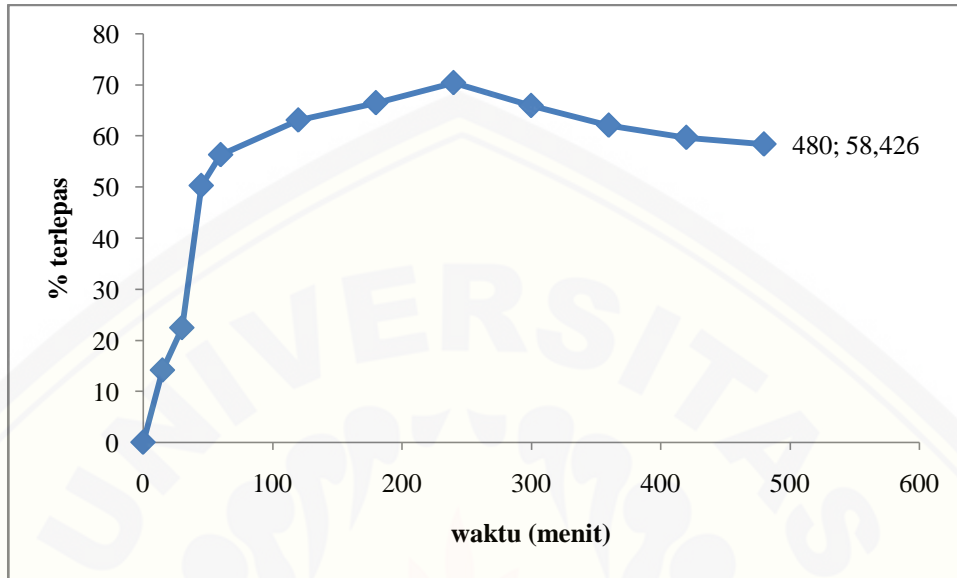
$$= 25,148 \text{ mg}$$
  - $\% \text{ pelepasan} = \frac{Q \text{ total}}{\text{dosis}} \times 100 \%$ 

$$= \frac{25,148 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100 \%$$

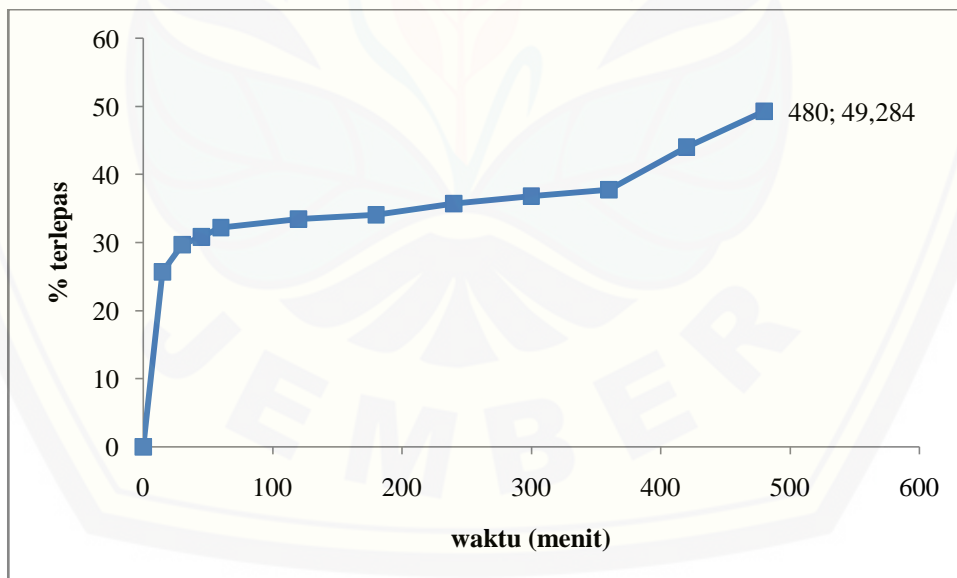
$$= 50,296 \%$$
- dst.

### Q. Profil Pelepasan

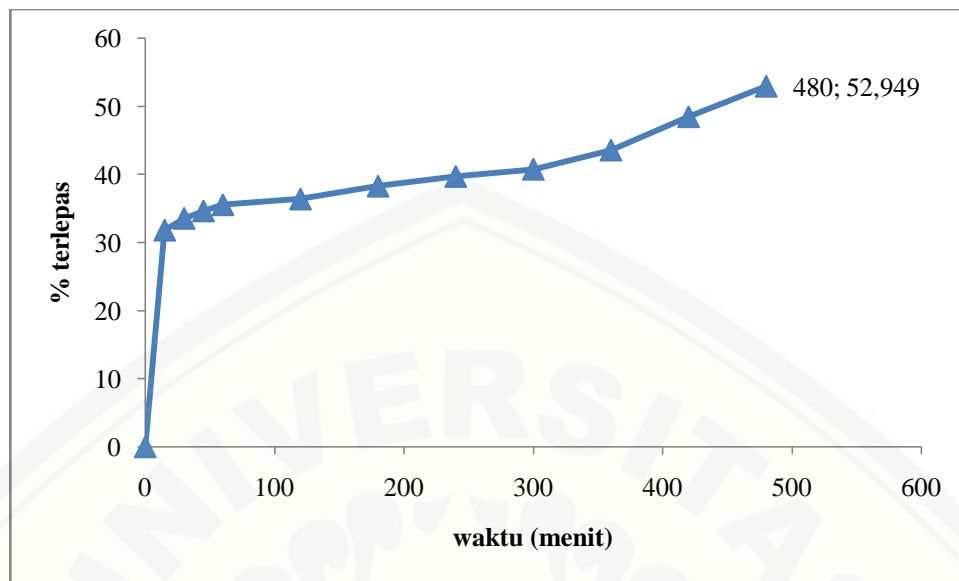
- Formula 1



- Formula 2



- Formula 3



**R. Hasil Perhitungan DE<sub>480</sub>**

t (menit)	Pelepasan (%)			AUC			DE <sub>480</sub> ± SD		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 1	Formula 2	Formula 3
15	14,132	25,730	31,821	105,990	192,975	238,658	59,258 ± 0,336	36,042 ± 2,273	40,112 ± 1,955
30	22,440	29,696	33,553	274,290	419,985	490,305			
45	50,296	30,832	34,645	545,520	458,250	511,485			
60	56,341	32,233	35,548	799,778	472,988	526,448			
120	63,130	33,446	36,391	3584,130	1970,370	2158,170			
180	66,522	34,082	38,273	3889,560	2025,840	2239,920			
240	70,450	35,692	39,712	4109,160	2093,220	2339,550			
300	65,973	36,791	40,768	4092,690	2174,490	2414,400			
360	62,117	37,767	43,579	3842,700	2236,740	2530,410			
420	59,728	44,059	48,478	3655,350	2454,780	2761,710			
480	58,426	49,284	52,949	3544,620	2800,290	3042,810			

Contoh Perhitungan DE<sub>480</sub>

- Luas area (AUC) Formula 1

$$t_0^{15} = \frac{1}{2} \times 14,132 \times (15 - 0) = 105,990$$

$$t_{15}^{30} = \frac{1}{2} \times (14,132 + 22,440) \times (30 - 15) = 274,290$$

$$t_{30}^{45} = \frac{1}{2} \times (22,440 + 50,296) \times (45 - 30) = 545,520$$

$$t_{45}^{60} = \frac{1}{2} \times (50,296 + 56,341) \times (60 - 45) = 799,778$$

$$t_{60}^{120} = \frac{1}{2} \times (56,341 + 63,130) \times (120 - 60) = 3584,130$$

$$t_{120}^{180} = \frac{1}{2} \times (63,130 + 66,522) \times (180 - 120) = 3889,560$$

$$t_{180}^{240} = \frac{1}{2} \times (66,522 + 70,450) \times (240 - 180) = 4109,160$$

$$t_{240}^{300} = \frac{1}{2} \times (70,450 + 65,973) \times (300 - 240) = 4092,690$$

$$t_{300}^{360} = \frac{1}{2} \times (65,973 + 62,117) \times (360 - 300) = 3842,700$$

$$t_{360}^{420} = \frac{1}{2} \times (62,117 + 59,728) \times (420 - 360) = 3655,350$$

$$t_{420}^{480} = \frac{1}{2} \times (59,728 + 58,426) \times (480 - 420) = 3544,620$$

- Total luas area = 28443,788

$$\begin{aligned} \text{DE}_{480} &= \frac{\text{total luas area}}{\text{luas segiempat } 100\% \text{ disolusi}} \times 100 \% \\ &= \frac{28443,788}{480 \times 100} \times 100 \% \\ &= 59,258 \end{aligned}$$

Analisis Statistik DE<sub>480</sub>

- Hasil one way ANOVA

**Descriptives**

DE480								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	3	5.92577E1	.335721	.193828	58.42369	60.09164	59.016	59.641
Formula 2	3	3.60237E1	2.273120	1.312386	30.37692	41.67041	33.696	38.238
Formula 3	3	4.01123E1	1.954532	1.128450	35.25701	44.96766	38.098	42.001
Total	9	4.51312E1	10.847118	3.615706	36.79339	53.46905	33.696	59.641

**Test of Homogeneity of Variances**

DE480

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.624	2	6	.273

**ANOVA**

DE480					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	923.080	2	461.540	152.156	.000
Within Groups	18.200	6	3.033		
Total	941.280	8			

- Uji Post-Hoc

**Multiple Comparisons**

DE480

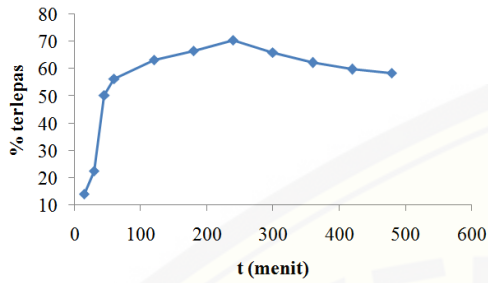
Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	23.234000*	1.422047	.000	18.87077	27.59723
	Formula 3	19.145333*	1.422047	.000	14.78210	23.50856
Formula 2	Formula 1	-23.234000*	1.422047	.000	-27.59723	-18.87077
	Formula 3	-4.088667	1.422047	.064	-8.45190	.27456
Formula 3	Formula 1	-19.145333*	1.422047	.000	-23.50856	-14.78210
	Formula 2	4.088667	1.422047	.064	-.27456	8.45190

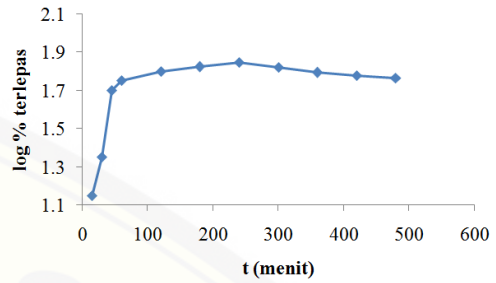
\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**S. Plot Kinetika Pelepasan**

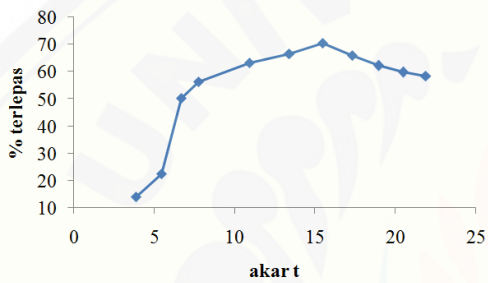
• Formula 1



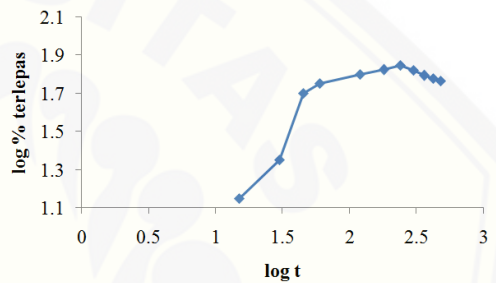
Orde 0



Orde 1

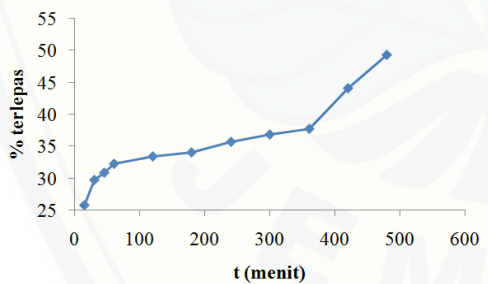


Higuchi

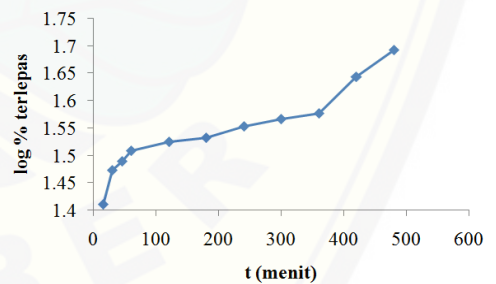


Korsmeyer-Peppas

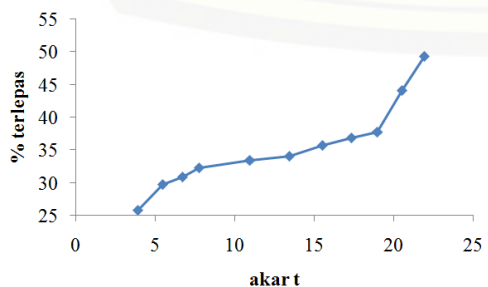
• Formula 2



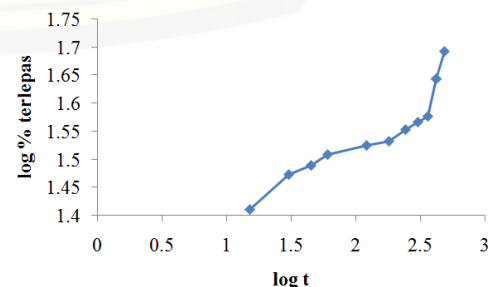
Orde 0



Orde 1

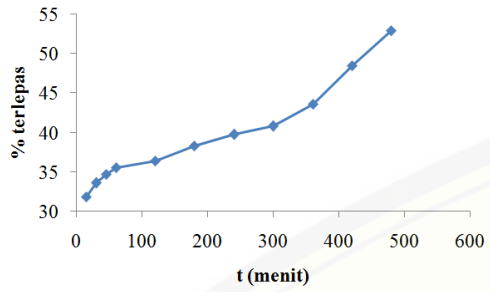


Higuchi

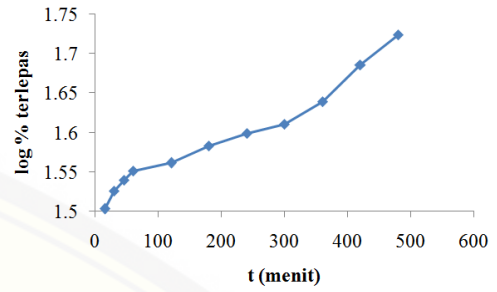


Korsmeyer-Peppas

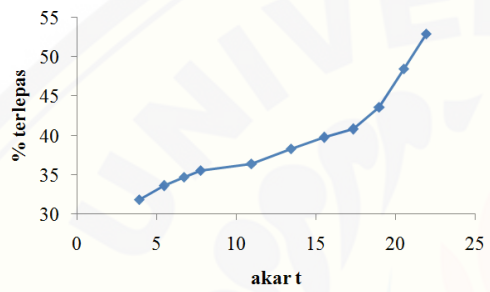
• Formula 3



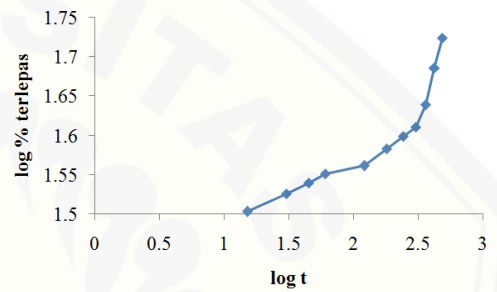
Orde 0



Orde 1



Higuchi



Korsmeier-Peppas



## T. Dokumentasi Penelitian



Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian



Penimbangan bahan



Proses pembentukan emulsi



Penyaringan *microspheres*



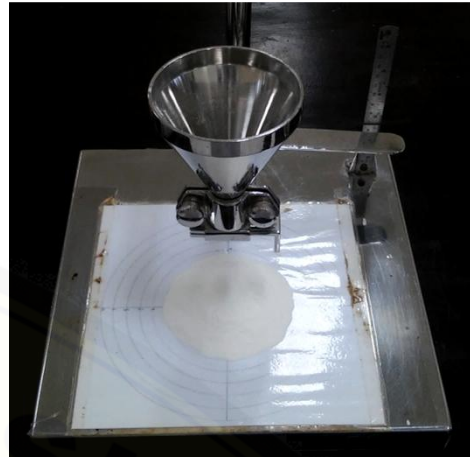
Pengeringan *microspheres* dengan oven



*Microspheres* formula A, B, C, dan D



Karakterisasi morfologi dan ukuran *microspheres* dengan SEM



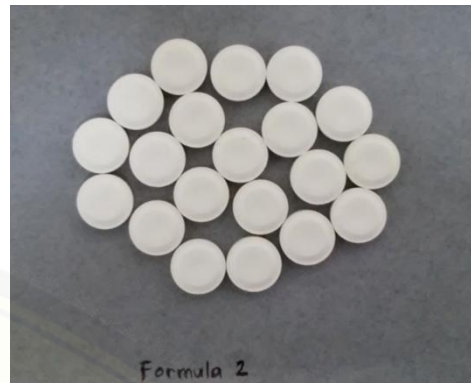
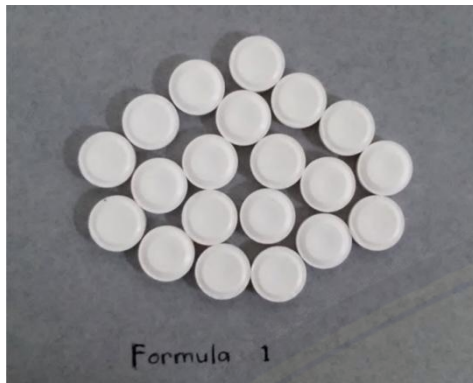
Uji sudut diam campuran serbuk



Uji kompresibilitas campuran serbuk



Pembuatan tablet dengan pencetak tablet *single punch*



Tablet *microspheres* formula 1, 2, dan 3



Uji keseragaman ukuran tablet



Uji keseragaman kandungan



Uji kekerasan tablet



Uji kerapuhan tablet



Uji disolusi tablet