



**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET *MICROSPHERES*  
METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL SELULOSA**

**SKRIPSI**

Oleh  
**Atika Sari Dyah Priayuningtyas**  
**NIM 132210101050**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2018**



**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET *MICROSPHERES*  
METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL SELULOSA**

**SKRIPSI**

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

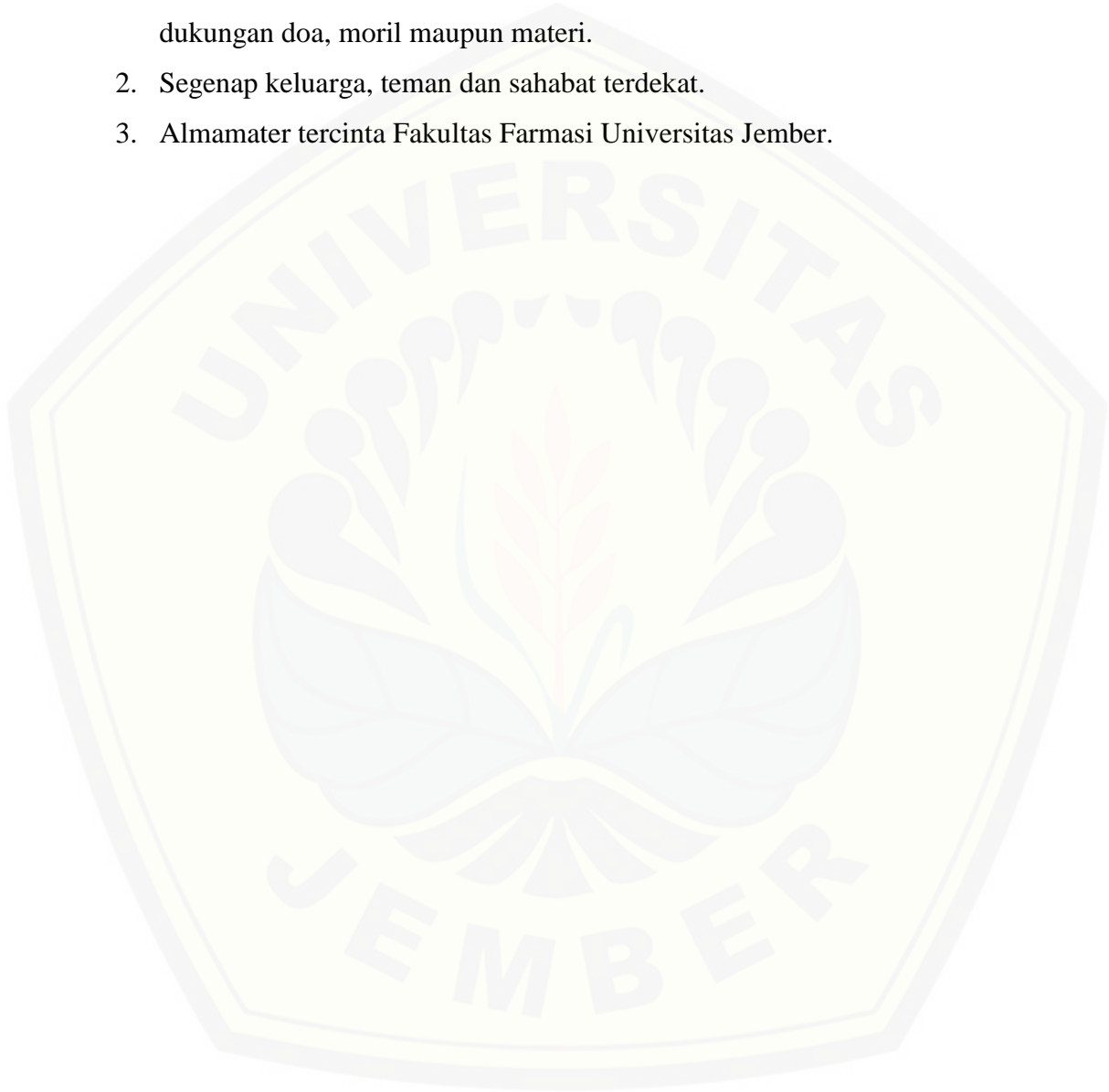
Oleh  
**Atika Sari Dyah Priayuningtyas**  
**NIM 132210101050**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ibunda Tri Yunnanik dan ayahanda Supriyono yang selalu memberikan dukungan doa, moril maupun materi.
2. Segenap keluarga, teman dan sahabat terdekat.
3. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.



**MOTO**

“Sesungguhnya bersama kesukaran itu ada keringanan. Karena itu bila sudah selesai (mengerjakan yang lain). Dan berharaplah kepada Allah SWT.”

(Q.S Al Insyirah: 6-8)

“Barang siapa yang selalu ingat dan bertaqwa kepada Allah SWT, maka akan diberi rezeki, dipermudah akan segala urusan dan dihapus segala dosa-dosanya.”

(Q.S Ath-Thalaq: 2-4)

“Sesungguhnya perbuatan baik itu dapat menghapus perbuatan buruk.”

(Q.S Hud: 114)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Atika Sari Dyah Priayuningtyas

NIM : 132210101050

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Evaluasi dan Profil Disolusi Tablet Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah saya sebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi manapun. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember,  
Yang Menyatakan

Atika Sari Dyah P.  
NIM 132210101050

SKRIPSI

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET *MICROSPHERES*  
METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL SELULOSA**

Oleh  
Atika Sari Dyah Priayuningtyas  
NIM 132210101050

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Evaluasi dan Profil Disolusi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa” karya Atika Sari Dyah Priayuningtyas telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt  
NIP 197503092001 121001

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198608302009 121007

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198401242008 011001

Diana Holiday S.F., M.Farm., Apt  
NIP 197812212005 012002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm  
NIP 197604142002 121001

## RINGKASAN

**Evaluasi dan Profil Disolusi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida Dengan Polimer Etil Selulosa;** Atika Sari Dyah Priayuningtyas; 132210101050; 2018; 100 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Metformin hidroklorida merupakan antidiabetik yang digunakan sebagai *first line* terapi diabetes mellitus tipe 2. Permasalahan dalam terapi metformin hidroklorida yakni bioavailabilitas yang rendah (50-60%) , waktu paruh yang singkat (1,5–4,5 jam), dan frekuensi pemberian metformin hidroklorida yang berulang dengan dosis besar dapat meningkatkan resiko efek samping pada gastrointestinal. Perlu adanya pengembangan formulasi guna tercapainya terapi yang optimum dan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat.

Fadila (2016), Susilowati (2016) dan Sukmaningrum (2016) telah melakukan optimasi formulasi *microspheres* dengan polimer etil selulosa menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. *Microspheres* merupakan salah satu bentuk multiple unit dalam sistem pelepasan obat terkendali. *Microspheres* berbentuk partikel kecil spheris berukuran diameter 1-1000  $\mu\text{m}$  dengan sifat *biocompatible*, dapat meningkatkan *bioavailabilitas* suatu bahan aktif, dan menghasilkan partikel dalam ukuran mikron. Etil selulosa telah banyak diteliti sebagai polimer *microspheres*, polimer ini bersifat tidak larut dalam air, *nonbiodegradable*, *biocompatible*, tidak beracun.

Pada umumnya, pemberian obat secara peroral adalah rute yang paling banyak digunakan, sediaan oral memiliki penghantaran obat konvensional dengan pelepasan dan absorpsi cepat. Tujuan dari penelitian ini adalah memformulasikan *microspheres* ke dalam bentuk tablet . 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 guna mengetahui evaluasi dan profil disolusinya. Ada tiga formula tablet yang digunakan, satu formula tablet merupakan tablet yang tidak mengandung *microspheres* dan dua formula merupakan tablet *microspheres*.



Perbedaan peningkatan kecepatan dan lama pengadukan serta jumlah polimer yang sama dari masing-masing formula menghasilkan nilai *entrapment efficiency* dan pelepasan obat yang berbeda. Semakin tinggi kecepatan pengadukan, maka semakin tinggi nilai *entrapment efficiency*. Hasil penentuan ukuran *microspheres* menunjukkan bahwa peningkatan kecepatan dan lama pengadukan dapat memperkecil ukuran partikel.

Hasil evaluasi ketiga formula tablet memiliki sifat alir yang baik. Tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, kekerasan, dan kerapuhan. 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 lalu pelepasan naik secara perlahan.  $DE_{480}$  formula 1 > formula 2 > dengan hasil 59,258 %; 40,148 % dan 35,356 %. Konsep kinetika pelepasan formula 1 mengikuti model Korsmeyer-Peppas, formula 2 dan 3 mengikuti orde 1. Nilai *entrapment efficiency* yang semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* menghasilkan nilai  $DE_{480}$  yang juga semakin tinggi.

## PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah dan inayahNya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul *Evaluasi dan Profil Disolusi Tablet Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa*. Skripsi ini disusun guna untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan program sarjana farmasi (S1). Dalam penyusunan skripsi ini, banyak pihak yang sangat membantu penulis dalam berbagai hal. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Ibunda Tri Yunnanik tersayang dan bapak Supriyono tercinta yang selalu memberikan semangat, dukungan materiil, motivasi dan doa kepada penulis.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, ibu Lestyo Wulandari, S.Si, M.Farm., Apt atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota terima kasih atas kesabaran dalam meluangkan waktu, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi.
4. Bapak Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Diana Holidah S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II terima kasih atas kesabaran, kritik dan sarannya.
5. Bapak Bawon Triatmoko, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Ayik Rosita Puspaningtyas S.Farm., M.Farm, Apt. selaku Dosen Wali penulis yang telah membimbing selama masa perkuliahan.
6. Kakek dan nenekku tercinta serta segenap keluarga besar Bani Salami, Trah Truno Karto, Tica Jaya Teknik yang selalu memberikan semangat dan doa selama penulis menimba ilmu.
7. Anak laki-laki abi Mohammad Ally Mukarrom yang selalu mendampingi, memberikan motivasi, hiburan, dan doa selama penulis menimba ilmu hingga penyusunan skripsi ini.

8. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, dan Mbak Hani yang telah membantu penulis selama penelitian di laboratorium.
9. Cece, Lian dan mbakmeey terkasih serta teman-temanku yang telah bersama-sama melakukan penelitian di laboratorium farmasetika.
10. Teman seperjuangan mulai dari Sekolah Menengah Pertama Miftakhul Jannah, Wahyu Kurnia Putri dan Linda Hadi Lutfiah Sari yang selalu bertukar semangat hingga penyusunan tugas akhir ini.
11. Sahabat nero, sahabat AUEI, dan rumah tinggal pondokku yang selalu memberikan hiburan dan semangat selama perkuliahan.
12. Teman-teman seangkatan FARMASETAMOL, KKN perjuangan 45, dan Sanggar Seni Laras Agung, terimakasih atas kebersamaannya selama ini.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima kritik dan saran serta mohon maaf atas kurangnya penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca, khususnya dalam bidang kefarmasian.

Jember, 2018

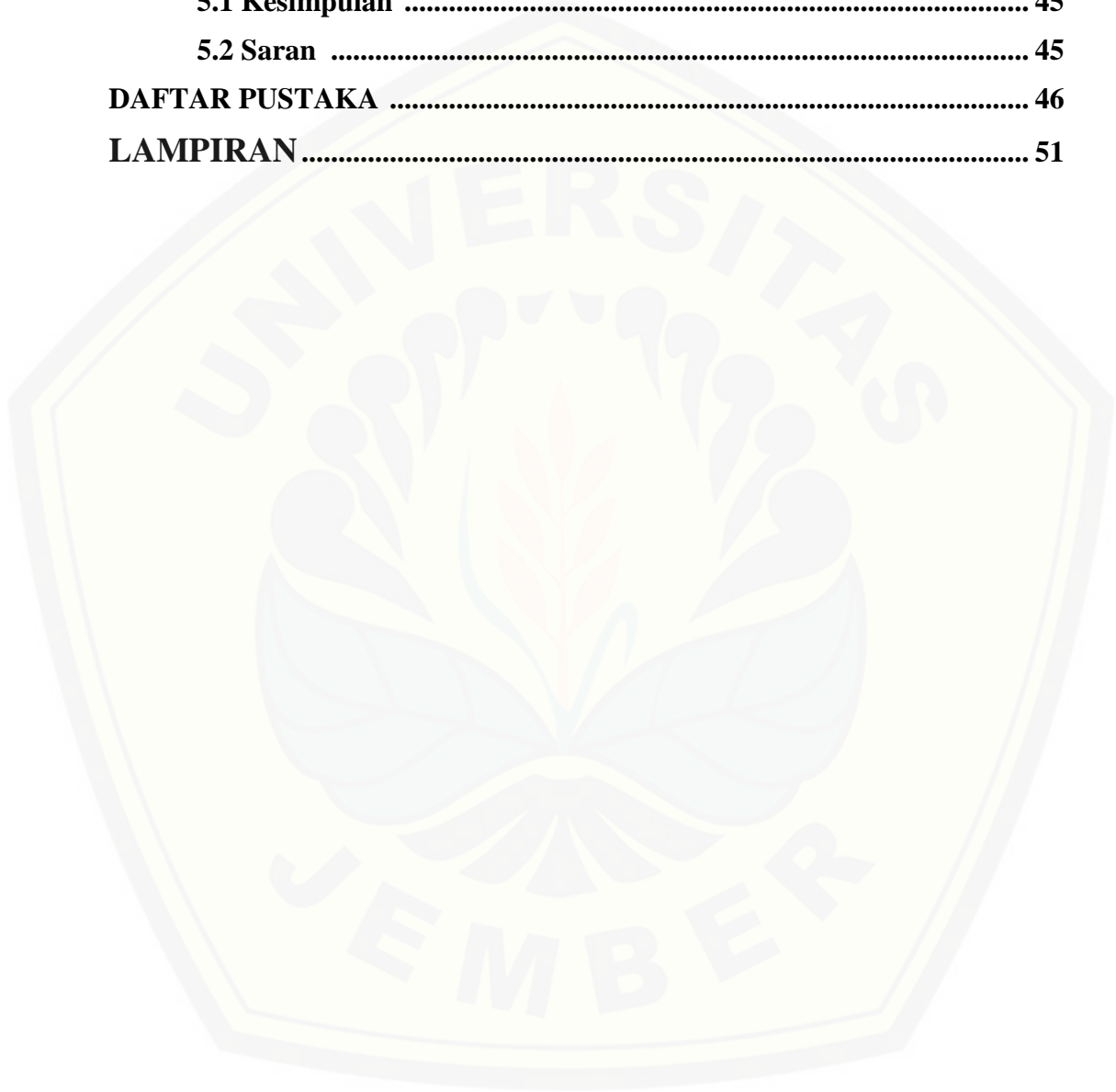
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTO .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 <i>Microspheres</i> .....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Preparasi <i>Microspheres</i> .....	6
2.1.2 Metode <i>Non-Aqueous Solvent Evaporation</i> .....	7
2.1.3 Karakteristik <i>Microspheres</i> .....	8
<b>2.2 Metformin Hidroklorida .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Etil Selulosa .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Tablet .....</b>	<b>11</b>
2.4.1 Metode Pembuatan Tablet .....	11
2.4.2 Evaluasi Campuran Serbuk .....	13
2.4.3 Evaluasi Sediaan Tablet .....	16

2.5 Disolusi .....	18
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	21
3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....	21
3.2.1 Alat.....	21
3.2.2 Bahan .....	21
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	22
3.4 Prosedur Penelitian .....	24
3.4.1 Preparasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida .....	24
3.4.2 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	26
3.4.3 Uji Sifat Alir <i>Microspheres</i> .....	26
3.4.4 Preparasi Tablet <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida- Etil Selulosa .....	27
3.4.5 Evaluasi Campuran Serbuk <i>Microspheres</i> dan Bahan Eksipien .....	28
3.4.6 Evaluasi Sediaan Tablet <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida.....	28
3.4.7 Analisis Data Statistik.....	30
3.4.8 Analisis Kinetika Pelepasan <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida.....	31
3.4.9 Karakteristik Ukuran dan Morfologi <i>Microspheres</i> .....	31
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>32</b>
4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa .....	32
4.2 Hasil Karakterisasi <i>Microspheres</i> .....	33
4.2.1 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	33
4.2.2 Hasil Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM).....	36
4.3 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk <i>Microspheres</i> dan Eksipien. ....	37
4.3.1 Hasil Pengujian Sudut Diam .....	37
4.3.2 Hasil Uji Indeks Kompresibilitas .....	38
4.4 Hasil Evaluasi Tablet <i>Microspheres</i> .....	38
4.4.1 Hasil Uji Keseragaman Ukuran .....	38
4.4.2 Hasil Uji Keseragaman Sediaan .....	38
4.4.3 Hasil Uji Kekerasan .....	39

4.4.4 Hasil Uji Kerapuhan .....	40
4.4.5 Hasil Uji Disolusi .....	40
<b>4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida .....</b>	<b>42</b>
<b>BAB 5. PENUTUP .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>45</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>45</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>51</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir .....	14
2.2 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir .....	14
2.3 Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya .....	15
2.4 Nilai <i>hausner ratio</i> dan kategorinya .....	16
2.5 Penentuan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan.....	17
3.1 Rancangan formula <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa ....	24
3.2 Formula tablet <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa.....	27
4.1 Hasil organoleptis <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa.....	33
4.2 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	35
4.3 Hasil penentuan ukuran <i>microspheres</i> .....	36
4.4 Hasil pengujian sudut diam.....	37
4.5 Hasil penentuan indeks kompresibilitas.....	38
4.6 Hasil uji keseragaman ukuran .....	38
4.7 Hasil uji keseragaman kandungan.....	39
4.8 Hasil uji kekerasan .....	39
4.9 Hasil uji kerapuhan .....	40
4.10 Hasil perhitungan $DE_{480}$ .....	43
4.11 Hasil analisis kinetika pelepasan metformin hidroklorida .....	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Morfologi <i>Microspheres</i> .....	5
2.2 Struktur Metformin Hidroklorida.....	9
2.3 Struktur Etil Selulosa .....	10
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian .....	23
3.2 Skema Pemilihan Formula <i>Microspheres</i> .....	25
4.1 <i>Microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa.....	32
4.2 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam <i>aquadest</i> .....	33
4.3 Kurva baku metformin hidroklorida dalam <i>aquadest</i> .....	34
4.4 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8 .....	40
4.5 Kurva baku metformin hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8.....	41
4.6 Profil pelepasan tablet <i>microspheres</i> metformin hidroklorida.....	42



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Metformin Hidroklorida .....	51
B. <i>Certificate of Analysis</i> Etil Selulosa .....	52
C. Hasil Scanning Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam <i>Aquadest</i> .....	52
D. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam <i>Aquadest</i> .....	55
E. Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency Microspheres</i> .....	55
F. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel <i>Microspheres</i> Menggunakan SEM .....	57
G. Perhitungan Jumlah <i>Microspheres</i> yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida untuk Pembuatan Tablet .....	59
H. Hasil Pengujian Sudut Diam Campuran Serbuk .....	60
I. Hasil Pengujian Indeks Kompresibilitas.....	60
J. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran Tablet.....	61
K. Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet .....	61
L. Hasil Pengujian Kekerasan Tablet.....	63
M. Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet .....	64
N. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	64
O. Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	67
P. Hasil Uji Disolusi tablet.....	68
Q. Profil Pelepasan.....	73
R. Hasil Perhitungan $DE_{480}$ .....	75
S. Plot Kinetika Pelepasan .....	78
T. Dokumentasi Penelitian .....	80

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai kelainan metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin disebabkan oleh gangguan produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans, kelenjar pankreas, atau disebabkan kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes RI, 2005). Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa jumlah pasien DM mencapai 415 juta pada tahun 2015, diperkirakan akan meningkat sekitar 642 juta pada tahun 2040. DM terdiri dari tipe I (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*), tipe 2 (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*), dan diabetes gestasional. DM merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila penanganannya tidak tepat.

Metformin hidroklorida adalah salah satu senyawa golongan biguanida yang masih dipergunakan sebagai obat hipoglikemik oral. Berdasarkan *American Diabetic Association dan European Association for the Study of Diabetes*, metformin hidroklorida adalah terapi *first line* untuk pasien dengan diagnosa DM tipe 2. Dosis tablet metformin hidroklorida yang beredar dipasaran sebesar 500 mg untuk pemakaian 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari (Sweetman, 2011). Metformin hidroklorida termasuk kategori obat *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III yang memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah. Metformin hidroklorida memiliki bioavailabilitas peroral sebesar 50%-60% dan waktu paruh yang singkat yakni 1,5 – 4,5 jam (Diwedi *et al.*, 2012). Penggunaan metformin hidroklorida dengan dosis yang besar menimbulkan efek samping seperti perut terasa tidak nyaman, mual, dan diare yang terjadi selama penggunaan obat (Ami *et al.*, 2012).

Pelepasan obat terkendali adalah salah satu sistem untuk memperbaiki permasalahan dalam sistem penghantaran obat. Sistem pelepasan obat terkendali dirancang untuk mempertahankan konsentrasi obat di sirkulasi sistemik dalam

waktu yang lama. Sistem pelepasan terkendali dapat meningkatkan durasi waktu paruh, mengurangi efek samping, dan mengurangi frekuensi pemberian dosis obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi (Narang, 2011). Terdapat dua bentuk sediaan dalam sistem pelepasan obat terkendali yaitu *single unit* dan *multiple unit*. *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit* dengan ukuran partikel 1-1000  $\mu\text{m}$ . Umumnya sediaan *microspheres* dapat meminimalkan efek samping, meningkatkan akseptabilitas pasien, dan memperpanjang waktu paruh obat (Kushal *et al.*, 2013). Metformin hidroklorida yang diformulasikan dalam sediaan *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 *solvent evaporation* adalah teknik yang paling sering digunakan untuk pembuatan sediaan *microspheres* karena ekonomis dan sederhana. Salah satu jenis metode *solvent evaporation* adalah metode *non-aqueous solvent evaporation* yang diaplikasikan untuk membuat *microspheres* metformin dengan polimer etil selulosa dalam penelitian ini. Metode *non-aqueous solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif obat dan polimer ke dalam pelarut yang sesuai kemudian diemulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik (Maji *et al.*, 2012). Penelitian tentang preparasi dan evaluasi *in-vitro microspheres* metformin hidroklorida menunjukkan bahwa etil selulosa dapat digunakan sebagai polimer untuk sediaan *microspheres* metformin hidroklorida karena memiliki pelepasan obat paling stabil dan ukuran partikel yang dihasilkan paling kecil dibandingkan dengan penggunaan polimer lain seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), kitosan, dan karbopol (Garud & Garud, 2012). Etil selulosa bersifat *biocompatible*, tidak beracun, memiliki sifat *mucoadhesif*, stabil terhadap cahaya, panas, oksigen ataupun kelembapan (Chowdary *et al.*, 2004).

Sediaan per oral bentuk tablet metformin hidroklorida telah banyak beredar di masyarakat. Kelebihan sediaan tablet dibandingkan kapsul yaitu pemberian dosis tablet bisa lebih akurat dan dosis tablet mampu terdistribusi secara seragam dalam keseluruhan bagian tablet sehingga sediaan dapat dibagi menjadi dua bagian atau lebih. Pada umumnya, rute yang paling banyak digunakan dalam

terapi adalah rute pemberian obat secara per oral. Sediaan oral mempunyai sistem penghantaran obat konvensional yang diharapkan mampu mempercepat proses absorpsi dan pelepasan (Ummadi *et al.*, 2013).

Penelitian terkait optimasi formulasi *microspheres* dengan polimer etil selulosa telah banyak dilakukan. Formulasi terpilih *microspheres* metformin hidroklorida dari penelitian yang dilakukan oleh Fadila (2016), Fatjria (2016), dan Sukmaningrum (2016) menghasilkan nilai *entrapment efficiency* sebesar 84,792%; 76,195% dan 67,4%. Dari formula terpilih 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 (Pandit *et al.*, 2013). Berdasarkan penjelasan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui profil disolusi dari formula terpilih hasil penelitian sebelumnya.

Penelitian yang akan dilakukan yakni memformulasikan *microspheres* (*multiple unit*) metformin hidroklorida-etil selulosa ke dalam sediaan tablet (*single unit*) yang diharapkan setelah sediaan dikonsumsi mampu menghasilkan bentuk kompak dengan secara cepat terpecah menjadi sub unit sehingga tercapai konsentrasi obat yang maksimal dan mampu mengontrol serta memodifikasi mekanisme pelepasan obat. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode kempa langsung karena hanya memerlukan waktu yang singkat, alat dan tenaga yang minimal dibandingkan metode granulasi (Hadisoewignyo., 2015). Selanjutnya, dilakukan evaluasi sediaan tablet meliputi uji keseragaman ukuran, keseragaman sediaan, kekerasan, kerapuhan dan uji disolusi sediaan tablet.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun permasalahan yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah hasil evaluasi sifat fisik tablet *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?

2. Bagaimanakah profil disolusi tablet *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?
3. Bagaimanakah hubungan antara nilai *entrapment efficiency* dengan *dissolution efficiency* tablet *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil evaluasi tablet *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.
2. Mengetahui profil disolusi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet.
3. Mengetahui hubungan antara nilai *entrapment efficiency* dengan *dissolution efficiency* tablet *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.

### 1.4 Manfaat Penelitian

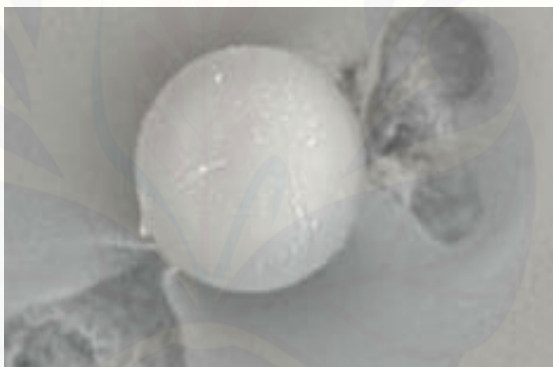
Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk:

1. Memberikan informasi terkait profil disolusi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang diformulasikan ke dalam sediaan tablet.
2. Data ilmiah yang dihasilkan, diharapkan dapat dipergunakan sebagai literatur dalam memodifikasi atau pengembangan produk obat metformin hidroklorida oleh perusahaan Farmasi dan perguruan tinggi Farmasi.
3. Dapat menjadi sumber informasi ilmiah untuk penelitian pengembangan formulasi *microspheres* selanjutnya.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*

*Microspheres* adalah partikel kecil berbentuk sferis dengan rentang ukuran 1 hingga 1000  $\mu\text{m}$  digunakan sebagai pembawa obat atau agen terapeutik lainnya. *Microspheres* dapat dibentuk dari polimer bahan alam, semi sintesis, maupun sintesis. *Microspheres* memiliki peran penting dalam meningkatkan bioavailabilitas dan meminimalkan efek samping obat konvensional. *Microspheres* merupakan sediaan *multiple unit* yang terdiri dari polimer dan partikel obat yang terdispersi secara molekuler, bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dan melepaskan obat secara berkelanjutan dalam waktu yang lama (Sappidi *et al.*, 2014). Morfologi dan bentuk *microspheres* dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Morfologi *microspheres* dengan perbesaran 250x (Sukmaningrum, 2016)

*Microspheres* sebagai sistem penghantaran obat memiliki kelebihan, antara lain: efek terapi sediaan lebih lama dan konstan, dapat menghantarkan obat dalam jumlah kecil secara akurat, menurunkan dosis dan toksisitas, mengurangi efek samping obat pada saluran pencernaan, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengontrol pelepasan dan degradasi obat, dan mengurangi frekuensi pemberian dosis sehingga akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi (Sahil *et al.*, 2011).

### 2.1.1 Preparasi *Microspheres*

Pembuatan *microspheres* dapat dilakukan dengan beberapa teknik seperti *spray drying*, *solvent evaporation*, *phase separation coacervation*, *ionic gelation*, *quassi emulsion solvent diffusion*, dan *sol gel*. Pemilihan metode 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 *solvent evaporation* merupakan salah satu metode preparasi *microspheres* yang sering dilakukan oleh peneliti, terutama pada skala laboratorium. Metode *solvent evaporation* sangat sederhana dan ekonomis karena menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti gelas piala dan alat pengaduk (Naik *et al.*, 2012). Metode ini juga menghasilkan *entrapment efficiency* bahan aktif yang tinggi dalam partikel, dapat digunakan untuk bahan aktif yang memiliki kelarutan yang baik ataupun buruk dalam air dan mampu mengontrol ukuran partikel *microspheres*. Adapun variabel dalam proses *solvent evaporation* yang dapat mempengaruhi formulasi *microspheres* adalah jenis dan volume pelarut, tipe dan BM polimer, laju penguapan pelarut, perbandingan bahan aktif dan polimer, penambahan *buffer* dan garam ke dalam fase internal/eksternal, volume fase internal/eksternal, suhu preparasi, dan kecepatan pengadukan (Tiwari & Verma, 2011).

Metode *solvent evaporation* dibagi menjadi dua macam yaitu *single emulsion technique* dan *multi-emulsion technique*. *Single emulsion technique* dibedakan menjadi dua sistem yaitu *oil in water emulsification* (o/w) dan *oil in oil emulsification* (o/o). *Single emulsion oil in water* (o/w) digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik. 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* (o/o) 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. Metode *single emulsification* (o/o) disebut juga dengan *non-aqueous solvent evaporation* karena tidak adanya pelarut air dalam emulsifikasi minyak dalam minyak (Naik *et al.*, 2012).

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

Metode *non-aqueous solvent evaporation* merupakan metode yang lebih disukai karena dapat digunakan untuk bahan obat larut air dengan *entrapment efficiency* hampir 100%, serta ukuran partikel antara 100-200  $\mu\text{m}$ . Metode ini digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang memiliki kelarutan baik dalam air. Bahan obat dan polimer dilarutkan dalam pelarut yang bersifat polar seperti aseton, dan kombinasi aseton-metanol. Campuran bahan obat, polimer dan pelarut polar diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik seperti parafin cair, *cotton seed oil* (Herrmann & Bodmeier, 1998), atau trigliserida (Naik *et al.*, 2012). Surfaktan lipofilik seperti span 80 dapat ditambahkan untuk meningkatkan karakteristik *microspheres* dan membantu menurunkan tegangan permukaan antar cairan. Proses emulsifikasi dapat dilakukan dengan menggunakan bantuan pengaduk seperti *three-blade propeller* pada suhu ruang. Beberapa peneliti melakukan optimasi lama pengadukan dengan waktu yang berbeda. Maji *et al.* (2012) melakukan proses emulsifikasi dengan bantuan pengaduk *three-blade propeller* selama 2 jam dengan kecepatan 400, 600, dan 1000 rpm. Garud & Garud (2012) melakukan proses emulsifikasi dengan variasi kecepatan 600, 1200, dan 1800 selama waktu 4 jam. Setelah proses emulsifikasi selesai, *microspheres* dikumpulkan melalui filtrasi menggunakan *membrane filter Whatman paper no 1* (Garud & Garud, 2012). *Microspheres* dibilas berulang kali dengan menggunakan *petroleum ether* dengan pemanasan 40° -60°C untuk menghilangkan fase minyak dari tahap emulsifikasi. *Microspheres* kemudian dikeringkan selama 1 jam pada suhu 60°C dan disimpan dalam desikator (Maji *et al.*, 2012).



### 2.1.3 Karakteristik *Microspheres*

Karakteristik dari suatu *microspheres* dapat digunakan untuk pengembangan formulasi, memperkirakan kinerja obat secara *in vivo* dan untuk mengatasi masalah dalam preparasi *microspheres*. Berikut adalah beberapa karakteristik dari *microspheres* yang dipreparasi dengan teknik *non-aqueous solvent evaporation*, yaitu :

#### a. *Entrapment efficiency* (EE)

*Entrapment efficiency* merupakan karakterisasi *microspheres* yang nilainya dapat digunakan untuk menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terjepit di dalam partikel *microspheres*. Dihitung dengan rasio konsentrasi obat hasil analisis dengan konsentrasi obat secara teoritis (Hemiata *et al*, 2012). *Entrapment efficiency* ditentukan dengan persamaan berikut (Garud & Garud, 2012):

$$\% \text{ Entrapment efficiency (EE)} = \frac{\text{konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

#### b. *Drug Loading*

*Drug loading* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Nilai *drug loading* dapat dihitung dengan membandingkan berat bahan aktif sebenarnya dengan berat *microspheres* sebenarnya. Perhitungan *drug loading* menggunakan persamaan 2 (Garud & Garud, 2012):

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

#### c. *Yield*

*Yield* merupakan karakteristik *microspheres* yang nilainya menunjukkan efisiensi dari metode preparasi yang digunakan dalam mendapatkan jumlah *microspheres* yang maksimal. Nilai *yield* membantu menentukan metode

pembuatan *microspheres* yang tepat (Sappidi *et al.*, 2014). Nilai % *yield* ditentukan dengan membandingkan hasil berat *microspheres* yang sebenarnya dengan berat *microspheres* teoritis. Perhitungan % *yield* dihitung dengan persamaan 3 (Garud & Garud, 2012):

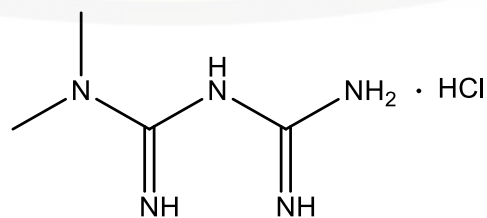
$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{berat } microspheres \text{ sebenarnya (mg)}}{\text{berat } microspheres \text{ teoritis (mg)}} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

#### d. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) digunakan untuk menentukan ukuran dan morfologi partikel *microspheres* yang telah dipreparasi. Ukuran partikel *microspheres* akan mempengaruhi laju pelepasan dan distribusi obat dalam tubuh. Ukuran partikel juga akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres*. Semakin kecil ukuran partikel, maka rasio antara luas permukaan dengan volume juga meningkat (Sahil *et al.*, 2011).

## 2.2 Metformin Hidroklorida

Metformin hidroklorida ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) merupakan obat golongan biguanida sebagai antidiabetes dengan berat molekul 165,6 g/ mol, berupa kristal putih atau hampir putih, mudah larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam aseton dan diklorometana (Sweetman, 2011). Metformin hidroklorida memiliki nilai pKa 12,4. Metformin hidroklorida relatif stabil terhadap pemanasan hingga pada suhu diatas  $70^{\circ}C$ . Struktur kimia dari metformin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 2.2

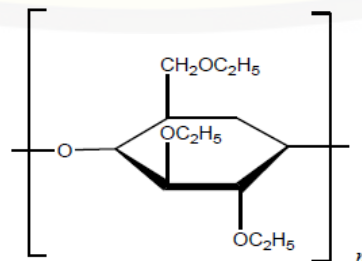


Gambar 2.2 Struktur Kimia Metformin Hidroklorida

Metformin hidroklorida merupakan terapi *first line* untuk pasien DM tipe 2, terutama untuk pasien obesitas. Bioavailabilitas metformin hidroklorida pada pemberian per-oral sebesar 50-60% dengan tempat absorpsi pada bagian atas intestinal. Metformin hidroklorida memiliki waktu paruh 1,5 – 4,5 jam, tidak terikat pada protein plasma, tidak dimetabolisme, dan diekskresi oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Metformin hidroklorida menurunkan kadar glukosa darah dalam keadaan hiperglikemia dan tidak menyebabkan hipoglikemi bila diberikan sebagai obat tunggal. Metformin hidroklorida dikonsumsi dengan makanan atau sesudah makan dalam dosis awal sebesar 500 mg 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari (Sweetman, 2011). Dosis dapat ditingkatkan menjadi 2 hingga 3 g per hari, bila dibutuhkan. Pada penggunaan dosis 3 g per hari dapat meningkatkan efek samping metformin hidroklorida pada saluran cerna berupa anoreksia, mual, muntah, abdomen tidak nyaman, dan diare yang terjadi pada 20 % pasien (Katzung *et al.*, 2011).

### 2.3 Etil Selulosa

Etil selulosa ( $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ ) adalah derivat selulosa mengandung beberapa grup hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi grup etil eter, berupa serbuk berwarna putih atau hampir putih, mudah mengalir, praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Titik leleh etil selulosa berkisar antara 240-255°C. Etil selulosa merupakan salah satu bahan penyusun matriks hidrofobik berupa granul atau serbuk yang tak berbau, tak berwarna, tidak memiliki rasa, dan bersifat inert (Murtaza, 2012). Struktur kimia dari etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 Struktur Kimia Etil Selulosa

Etil selulosa telah banyak digunakan sebagai bahan tambahan pada berbagai sediaan farmasi, sebagai agen penyalut, pengikat tablet, pengisi tablet, dan sebagai agen peningkat viskositas. Etil selulosa dipelajari secara ekstensif sebagai bahan enkapsulasi untuk sediaan lepas lambat dari berbagai obat. Peningkatan konsentrasi etil selulosa dapat meningkatkan viskositas fase internal yang mempengaruhi ukuran partikel dan *droplest* pada sediaan *microspheres*. Etil selulosa adalah polimer *non-biodegradable*, *biocompatible*, dan tidak *toxic* (Maji *et al.*, 2012)

## 2.4 Tablet

Sediaan tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak dihasilkan oleh industri farmasi dan paling luas digunakan di masyarakat. Tablet merupakan sediaan padat berbentuk tabung pipih atau sirkuler dengan permukaan rata atau cembung, terdiri dari bahan berkhasiat tanpa atau dengan bahan tambahan farmasetik. Bahan tambahan meliputi bahan pengisi, pengikat, penghancur, pelincir, dan pewarna.

Keuntungan dari sediaan tablet, meliputi: kandungan dosis zat aktif dengan volume yang kecil dan wujudnya padat sehingga memudahkan proses pembuatan, pengemasan, pengangkutan, dan penyimpanan; dapat mengandung zat aktif dalam jumlah besar dengan volume kecil; sediaan kering sehingga zat aktif lebih stabil; zat aktif yang rasanya tidak enak akan tertutupi rasanya dalam tablet salut; pelepasan zat aktif dapat diatur; mudah diproduksi dalam skala besar; ketepatan dosis tinggi; tablet merupakan sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik, dan stabilitas mikrobiologi paling baik (Hadisoewignyo. 2015).

### 2.4.1 Metode Pembuatan Tablet

Sediaan tablet umumnya dapat dibuat melalui tiga cara, yaitu: granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung.

#### a. Granulasi Basah

Granulasi basah yaitu memproses campuran partikel zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi masa lembab yang dapat digranulasi. Metode ini biasanya digunakan apabila zat aktif tahan terhadap lembab dan panas. Umumnya untuk zat aktif yang sulit dicetak langsung karena sifat aliran dan kompresibilitasnya tidak baik. Prinsip dari metode granulasi basah adalah membasahi masa tablet dengan larutan pengikat tertentu sampai mendapat tingkat kebasahan tertentu pula, kemudian masa basah digranulasi. Kelemahan dari metode ini yakni dibutuhkan tempat kerja yang luas dengan suhu dan kelembaban yang dikontrol karena banyak tahapan dalam prosesnya. Namun, adapula kelebihan yakni meningkatkan kohesifitas dan kompaktilitas serbuk dan menghasilkan sifat alir yang baik (Hadisoewignyo. 2015).

#### b. Granulasi Kering

Granulasi kering merupakan proses pembuatan tablet dengan cara mencampurkan zat aktif dan bahan dalam keadaan kering, untuk kemudian dikempa, lalu dihancurkan menjadi partikel yang lebih besar dan dikempa kembali untuk mendapatkan tablet yang memenuhi persyaratan. Prinsipnya membuat granul dengan cara mekanis tanpa bahan pengikat dan pelarut. Metode ini biasanya diaplikasikan apabila zat aktif memiliki sifat alir yang buruk, sensitif terhadap panas dan lembab (Siregar *et al.*, 2010).

Keuntungan metode granulasi basah, meliputi: cocok untuk zat aktif yang sensitif terhadap panas dan lembab, mempercepat waktu hancur karena tidak terikat oleh bahan pengikat, peralatan lebih sedikit karena tanpa mesin pengaduk berat dan waktu pengeringan yang lama. Namun, metode pembuatan tablet dengan granulasi kering sulit menghasilkan zat warna tablet yang seragam (Hadisoewignyo. 2015).

### c. Kempa Langsung

Metode kempa langsung adalah metode pembuatan tablet tanpa proses granulasi, dan memerlukan bahan tambahan yang sesuai sehingga memungkinkan untuk dikempa secara langsung. Metode ini digunakan untuk bahan aktif dan bahan tambahan yang mempunyai sifat alir yang baik, kompaktibilitas yang baik, kapasitas yang baik dimana menggambarkan kemampuan untuk menahan sifat-sifat kompaknya ketika dicampur dengan bahan aktif, memiliki distribusi ukuran partikel yang baik untuk menghindari terjadinya segregasi, bahan-bahan yang stabilitasnya terganggu akibat proses granulasi (Hadisoewignyo, 2015).

Keuntungan metode kempa langsung, meliputi: meningkatkan disintegrasi zat aktif, keperluan akan alat lebih sedikit, mampu mengeliminasi panas dan lembab yang terjadi pada granulasi basah, mengeliminasi terjadinya tekanan tinggi seperti yang terjadi pada metode granulasi kering. Adapula beberapa kelemahan dari metode kempa langsung, yakni: bahan aktif dan bahan tambahan harus memiliki ukuran partikel yang mirip, agar tablet yang dihasilkan mempunyai keseragaman kandungan yang baik; kesulitan untuk mendistribusikan zat aktif dengan dosis kecil; harga bahan tambahan yang digunakan cukup mahal karena membutuhkan eksipien yang memiliki sifat alir, kompresibilitas, serta ikatan antar partikel yang memenuhi persyaratan (Siregar *et al.*, 2010).

## 2.4.2 Evaluasi Campuran Serbuk

### a. Sifat Alir

Metode yang digunakan untuk mendeteksi sifat aliran adalah memperhatikan kecepatan aliran. Sifat alir dipengaruhi oleh bentuk partikel, ukuran partikel, dan gaya kohesi antar partikel. Sifat alir serbuk ditentukan berdasarkan sudut diam ( $\theta$ ). Sudut diam adalah sudut yang terbentuk antara timbunan serbuk dengan bidang horizontal. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh besar kecilnya gaya tarik dan gaya gesek antar partikel. Sudut diam juga dipengaruhi oleh ukuran partikel, semakin kecil ukuran partikel maka kohesivitas partikel makin tinggi dimana mempengaruhi kecepatan alir, sehingga sudut diam yang terbentuk semakin besar. Alat yang biasa digunakan adalah

corong. Semakin kecil nilai sudut diam, semakin mudah serbuk tersebut mengalir. Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 2.1. Nilai sudut diam dihitung melalui pembagian antara tinggi kerucut ( $h$ ) dengan jari-jari kerucut ( $r$ ) dan dapat dilihat pada persamaan 4 (Aslani *et al.*, 2013):

$$\tan(\theta) = \frac{h}{r} \dots \dots \dots (4)$$

Tabel 2.1 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir

Sudut diam	Sifat alir
25° - 30°	Sangat baik
31° - 35°	Baik
36° - 40°	Agak baik
41° - 45°	Cukup
46° - 55°	Buruk
56° - 65°	Sangat buruk
≥ 66°	Sangat, sangat buruk

(Sumber: Aulton & Taylor, 2013)

Kecepatan alir merupakan waktu yang dibutuhkan sejumlah granul atau serbuk untuk mengalir dalam suatu alat yang dipakai. Sifat alir serbuk dapat dipengaruhi oleh rapat jenis, porositas, bentuk partikel, ukuran partikel, dan kondisi percobaan. Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 2.2. Nilai kecepatan alir dapat ditentukan berdasarkan persamaan 5 (Aslani *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 indeks kompresibilitas dihitung berdasarkan berat jenis nyata ( $\rho_b$ ) dan berat jenis mampatnya ( $\rho_t$ ). Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya dapat dilihat di Tabel 2.3. Nilai indeks kompresibilitas dapat dihitung berdasarkan persamaan 6,7 dan 8:

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

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

$$(\%) \text{ Indeks Kompresibilitas} = \frac{(\rho_t - \rho_b)}{\rho_t} \times 100\% \dots\dots\dots (8)$$

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 & Taylor, 2013)

### c. Hausner Ratio

*Hausner ratio* merupakan nilai yang menunjukkan kemampuan serbuk untuk mengalir. Nilai *hausner ratio* dan kategorinya dapat dilihat pada Tabel 2.4 dan dapat dihitung berdasarkan persamaan 9:

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



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 yang dilakukan untuk mengetahui keseragaman ukuran dari sediaan tablet. Alat yang digunakan adalah jangka sorong untuk mengamati ketebalan dan diameter tablet. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, syarat ukuran tablet yakni diameternya tidak boleh lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  kali tebal tablet.

#### b. Uji Keseragaman Sediaan Tablet

Uji keseragaman sediaan tablet dapat ditetapkan dengan uji keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Uji keseragaman bobot digunakan untuk mengetahui keseragaman bobot dari tablet dimana sebagai salah satu indikator homogenitas pencampuran formula. Nilai penerimaan keseragaman sediaan dapat dihitung dengan persamaan 10:

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

Keterangan :

NP : Nilai penerimaan

M : Nilai rujukan

X : Rata-rata

k : Konstanta penerimaan

s : Simpangan baku sampel

Penentuan untuk uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan tablet dapat dilihat pada Tabel 2.5

Tabel 2.5 Penentuan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan tablet

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 Tablet

Sebuah tablet yang baik adalah tablet yang mampu melawan tekanan-tekanan mekanik seperti guncangan, tekanan, patahan, jatuhnya, guliran, dan gosokan. Tablet harus mempunyai kekuatan dan kekerasan tertentu serta bertahan dari berbagai guncangan mekanik saat pembuatan, pengepakan, dan transportasi. Uji ini dapat dilakukan dengan alat *hardness tester*. Kekerasan dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan, dimana semakin besar yang diberikan saat penabletan akan meningkatkan kekerasan tablet (Anwar *et al.*, 2007).

## d. Uji Kerapuhan Tablet

Uji kerapuhan guna untuk mengetahui ketahanan suatu tablet terhadap guncangan selama proses pengemasan, penyimpanan hingga pendistribusian kepada konsumen. Kerapuhan diukur dengan alat *friability tester*, dengan prinsip menetapkan bobot yang hilang dari sejumlah tablet selama alat diputar dalam waktu tertentu (Siregar *et al.*, 2010). Tablet yang baik mempunyai nilai kerapuhan tidak lebih dari 1%. Dapat dihitung dengan persamaan 11:

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

Keterangan:

W1 : bobot tablet sebelum diujikan ke alat

W2 : bobot sisa tablet dan serbuk setelah pengujian dengan alat

## 2.5 Disolusi

Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat dalam suatu medium tertentu yang sesuai. Disolusi juga dikatakan sebagai proses terlepasnya obat dari suatu fase padat menuju fase cair. Uji disolusi merupakan parameter yang menunjukkan kecepatan pelarutan obat dari tablet. Kondisi uji disolusi yang digunakan berdasarkan kondisi tubuh yang sebenarnya agar dapat menggambarkan kondisi obat saat dicerna di dalam tubuh (Sinko,2010).

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 di dalam farmakope pada masing-masing monografi (Depkes RI, 2014).

Laju disolusi diartikan sebagai sejumlah bahan obat dalam bentuk padatan terlarut dalam satuan unit waktu, yang diuji pada kondisi standar disolusi. Umumnya, untuk obat-obat peroral, sebelum diabsorpsi melalui dinding usus, bahan obat tersebut harus larut terlebih dahulu ke dalam cairan pencernaan di sekitar tempat absorpsi obat. Pada dasarnya, laju disolusi diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu ke dalam medium cair yang diketahui volumenya (Depkes RI, 2014). 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 (Sinko, 2010). Penelitian mengenai laju disolusi obat pertama kali dilakukan oleh Noyes dan Whitney dengan persamaan 12: (Sinko, 2010)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h} (C_s - C_t) \dots \dots \dots (12)$$

Keterangan :

$dM/dt$  : 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 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 (Anggraeni *et al.*, 2012). Koreksi hasil uji disolusi dinyatakan menggunakan persamaan 13:

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

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 dimana 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 14 (Khan, 1975):

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

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) Preparasi *microspheres* metformin hidrokorida-etil selulosa berdasarkan formula dengan nilai % *entrapment efficiency* tertinggi dari penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Fadila (2016), Susilowati (2016), dan Sukmaningrum (2016); (2) Evaluasi *entrapment efficiency* dan sifat alir *microspheres*; (3) Pembuatan sediaan tablet *microspheres*; (4) Evaluasi dan uji disolusi masing-masing formula sediaan tablet *microspheres* metformin hidrokorida-etil selulosa; (5) Membandingkan hasil uji disolusi dengan nilai % *entrapment efficiency* masing-masing formula tablet *microspheres*.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : *four blades propeller* (IKA Labortechnik, Germany), neraca analitik (Ohaus, USA), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S, Thermo Scientific, USA), *tapped density tester* (Logan instruments, USA), pH-meter (Elmetron CP-502, Poland), alat pencetak tablet *single punch* (rakitan lokal), *friability tester* (Pharmeq, Indonesia), *Monsanto hardness tester* (Pharmeq, Indonesia), *disintegration tester* (Omron H3CR, USA), *powder flowability tester* (Pharmeq, Indonesia), SEM (Hitachi TM3000, Japan), *dissolution tester* (Logan UDT-840, USA), oven (Mettler, Germany), *hot plate* (IKA C-MAG HS4, Germany), *vacuum filtration*, desikator, alat-alat gelas, *stopwatch*, mortir, stamper dan alat uji disolusi.

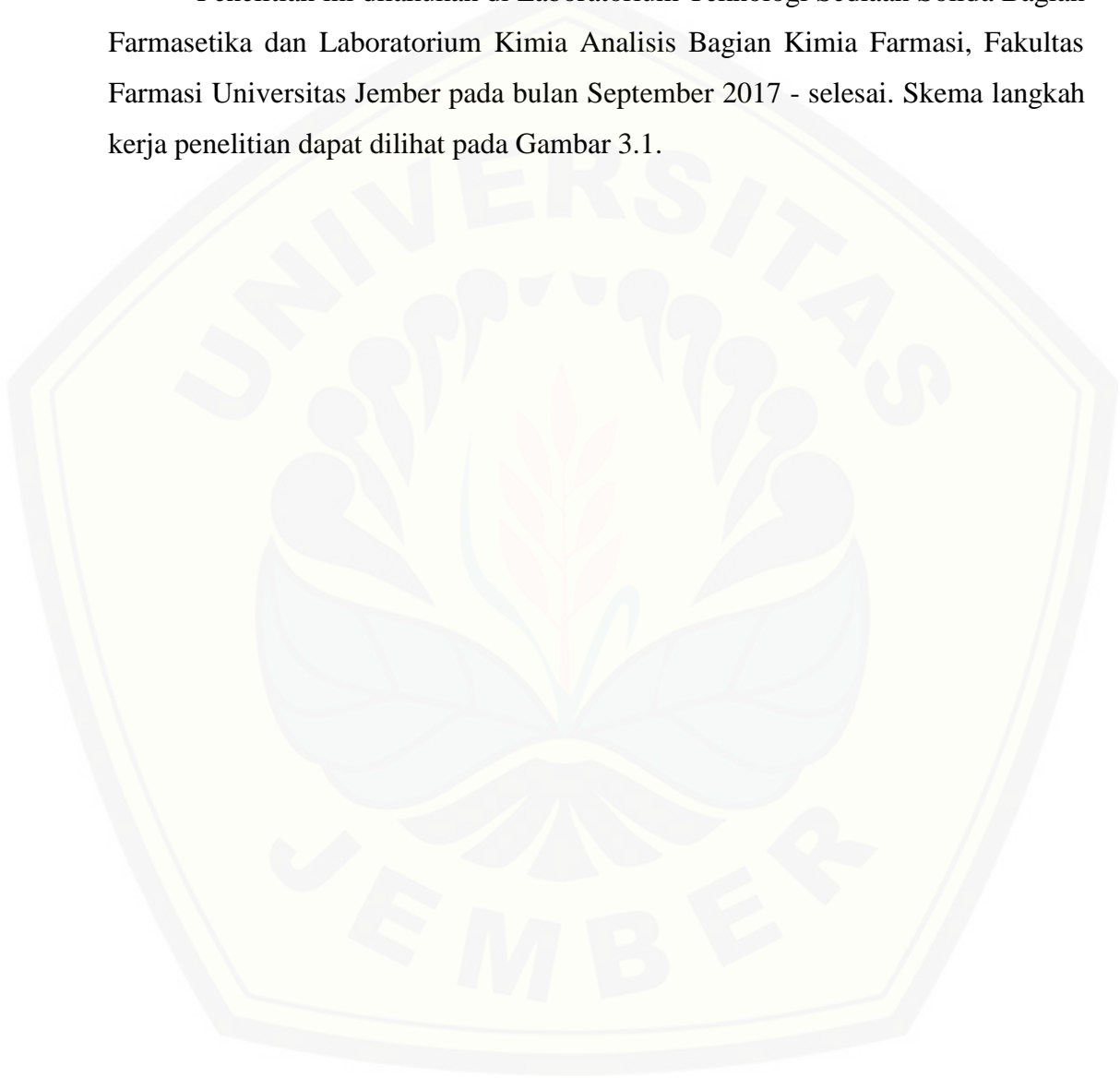
#### 3.2.2 Bahan

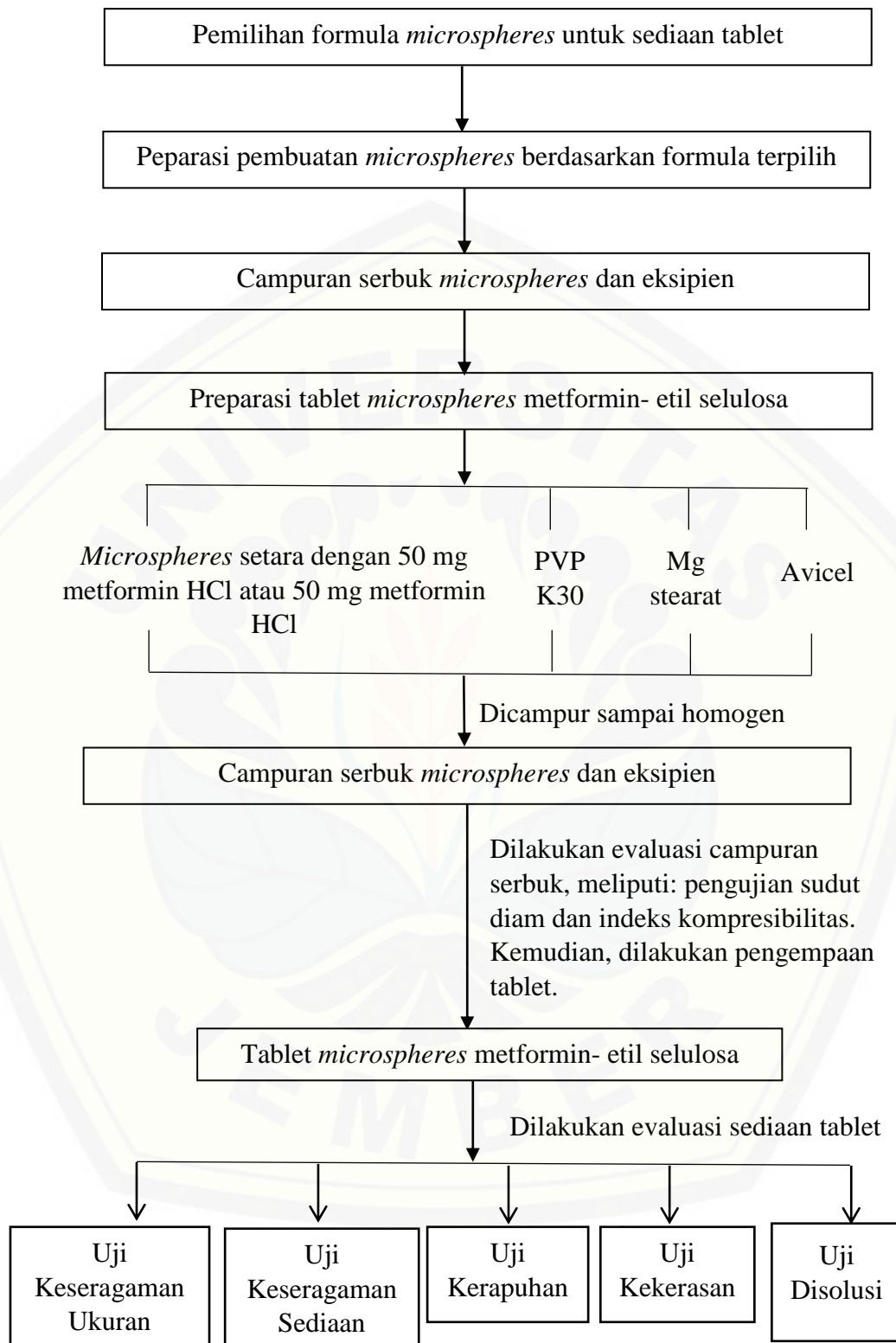
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, meliputi: metformin hidroklorida (Hildose), etil selulosa (Phapros), span 80 (UD. Aneka Kimia), metanol (Bratachem), aseton (Makmur Sejati), *light paraffin liquid* (UD. Aneka Kimia), *light petroleum ether* (UD. Aneka Kimia), *aquadest* (Makmur Sejati),

natrium hidroksida (*Bratachem*), dan kalium fosfat monobasa (*Bratachem*), magnesium stearat (*Bratachem*), avicel (*Bratachem*), dan PVP K30 (*Bratachem*).

### 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 September 2017 - selesai. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian



### 3.4 Prosedur Penelitian

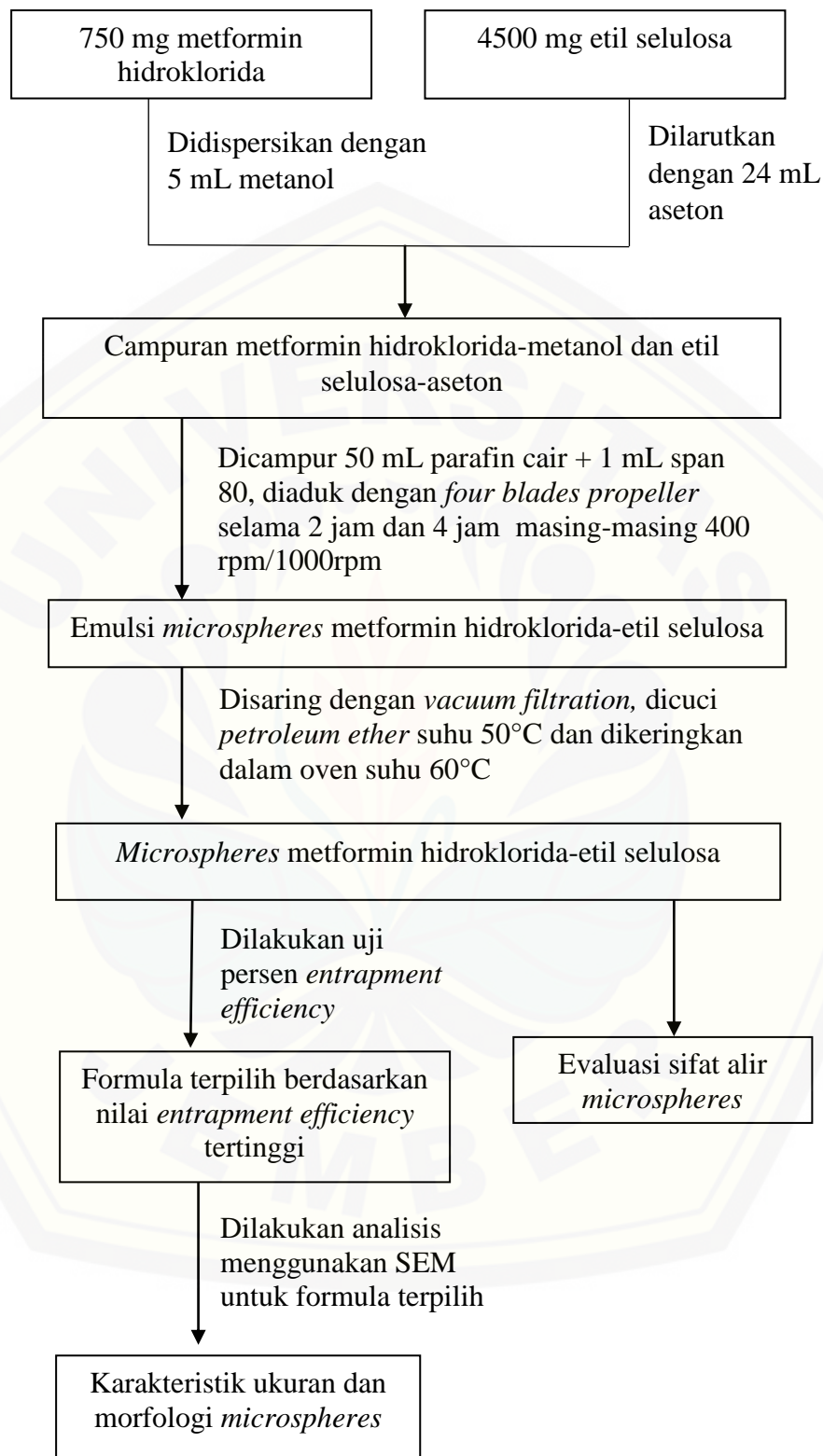
Tabel 3.1 Rancangan formula *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa

Formula	Metformin HCl (mg)	EC (mg)	Light Liquid Paraffin (mL)	Aseton (mL)	Span 80 (mL)	rpm	Lama Pengadukan (jam)
A	750	4500	50	24	1	1000	2
B	750	4500	50	24	1	400	2
C	750	4500	50	24	1	1000	4
D	750	4500	50	24	1	400	4

Susunan formula diatas merupakan 4 formula terpilih berdasarkan nilai (%) *entrapment efficiency* dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fadila (2016) tentang optimasi kecepatan dan lama pengadukan; Susilowati (2016) tentang optimasi konsentrasi span 80 dan lama pengadukan; serta Sukmaningrum (2016) tentang optimasi konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan dalam preparasi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.

#### 3.4.1 Preparasi dan Pemilihan Formula *Microspheres* Metformin Hidroklorida

Teknik *nonaqueous solvent evaporation* merupakan metode preparasi *microspheres* yang akan digunakan untuk penelitian ini, dengan komposisi bahan berdasarkan rancangan formula yang telah ditentukan. Sejumlah metformin hidroklorida didispersikan dalam metanol, dan etil selulosa dilarutkan ke dalam aseton. Kemudian, kedua campuran tersebut dituang perlahan ke dalam 50 mL larutan *light paraffin liquid* dan span 1 mL. Pengadukan dilakukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan 400 rpm dan 1000 rpm, masing-masing dilakukan selama 2 jam dan 4 jam pada suhu ruang. Preparasi pembuatan *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa dapat dilihat pada Tabel 3.1. *Microspheres* yang terbentuk disaring dengan menggunakan kertas *Whatman* no 1 pada *vacuum filtration* dan dicuci secara berulang menggunakan *petroleum ether* dengan suhu 40–60°C untuk menghilangkan fase minyak pada *microspheres*. *Microspheres* yang diperoleh dikeringkan dalam oven dengan suhu 60°C sampai didapatkan berat yang konstan, kemudian di simpan dalam desikator. Skema pemilihan formula *microspheres* dapat dilihat pada Gambar 3.2

Gambar 3.2 Skema Pemilihan Formula *Microspheres*

### 3.4.2 Penentuan *Entrapment Efficiency*

#### a. Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan baku induk diencerkan untuk membuat larutan baku dibuat dari 25 mg metformin hidroklorida dilarutkan dalam 250 mL *aquadest*. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara *scanning* larutan baku konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm dan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

##### 2) Preparasi 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 larutan baku ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran.

#### b. *Entrapment efficiency* (Pandit *et al.*, 2013)

Sejumlah *microspheres* yang setara dengan 5 mg metformin hidroklorida ditimbang, selanjutnya *microspheres* tersebut dibilas dengan *aquadest* untuk menghilangkan metformin hidroklorida bebas, kemudian digerus dalam mortir. Serbuk yang terbentuk disuspensikan menggunakan *aquadest* ad 100 mL, kemudian disaring. Filtrat selanjutnya diencerkan 5 kali dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrainment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1). Hasil *entrainment efficiency* dari keempat formulas diuji statistik dengan *one way ANOVA*.

### 3.4.3 Uji Sifat Alir *Microspheres*

Pengujian sifat alir serbuk *microspheres* dapat ditentukan berdasarkan nilai sudut diam. Pengujian sudut diam dilakukan dengan menggunakan serangkaian alat uji yang terdiri dari corong, alas, dan statif. Alat uji dirangkai sedemikian rupa dan diatur jarak dasar corong dengan alas 10 cm, ditimbang 10 gram serbuk *microspheres* kemudian diletakkan ke dalam corong yang sudah

ditutup bagian dasarnya, setelah semua *microspheres* berada di corong, penutup dasar corong dibuka agar *microspheres* mengalir melewati corong. Kemudian dilakukan pengukuran terhadap tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r) kerucut serbuk *microspheres*. Perhitungan sudut diam ( $\alpha$ ) dapat dihitung dengan cara membagi h dengan r (persamaan 4) (Aslani *et al.*, 2013; Deb *et al.*, 2013). Dilakukan pengujian sebanyak tiga kali replikasi. Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir seperti dalam tabel 2.1 (Aulton & Taylor, 2013).

#### 3.4.4 Preparasi Tablet *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa

Pembuatan tablet pada penelitian ini menggunakan metode kempa langsung. Tablet yang akan dibuat adalah setara dengan bahan aktif metformin hidroklorida 50 mg. Dicampur dengan bahan ekscipien yakni 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 setara dengan 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%. Selanjutnya, dilakukan pengempaan campuran tersebut menggunakan alat pencetak tablet *single punch*. Rancangan formula tablet *microspheres* metformin hidroklorida dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Formula tablet *microspheres* metformin hidroklorida

Bahan	Fungsi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Metformin HCl	Bahan Aktif	50 mg	-	-
<i>Microspheres</i>	Bahan Aktif	-	465 mg	533 mg
Metformin HCl				
PVP K30	Bahan Pengikat	24 mg	24 mg	24 mg
Avicel	Bahan Pengisi	514 mg	299 mg	231 mg
Mg Stearat	Lubrikan	12 mg	12 mg	12 mg
<b>Berat Tablet</b>		<b>800 mg</b>	<b>800 mg</b>	<b>800 mg</b>

### 3.4.5 Evaluasi Campuran Serbuk *Microspheres* dan Bahan Eksiipien

#### 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 (Deb, *et al.*, 2011). 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; Aulton, 1988). Replikasi pengujian dilakukan sebanyak tiga kali. Persyaratan sifat alir yang baik dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan 2.2.

#### b. Indeks Kompresibilitas

*Tapped density tester* adalah alat yang digunakan untuk pengujian indeks kompresibilitas. 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 ( $\rho_t$ ) dan indeks kompresibilitas berdasarkan persamaan 6, 7 dan 8. Dan kategori nilai indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 2.3.

### 3.4.6 Evaluasi Sediaan Tablet *Microspheres*

#### a. Uji Keseragaman Ukuran

Alat yang digunakan adalah jangka sorong untuk mengamati ketebalan dan diameter tablet. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, syarat ukuran tablet yakni diameternya tidak boleh lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  kali tebal tablet.

#### b. Uji Keseragaman Sediaan

Berdasarkan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi 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 *aquadestt* 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 dapat dihitung menggunakan persamaan 10.

#### c. Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan dilakukan menggunakan alat *Monsanto hardness tester*, dengan cara 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 Tablet.

Alat yang digunakan yaitu *friability tester*. Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet ditimbang ( $W_1$ ) 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 ( $W_2$ ). Kerapuhan tablet dapat dihitung dengan persamaan 11. Persyaratan kerapuhan sebaiknya kurang dari 1% (Lachman *et al.*, 1994).

#### e. Uji Disolusi

##### 1) Prosedur Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung) dengan media disolusi yakni *buffer* fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL dengan suhu  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Tablet dimasukkan ke dalam *chamber* 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, dan 480. Pada setiap pengambilan 5 mL sampel diganti dengan volume yang sama yaitu 5 mL *buffer* fosfat pH 6,8. Sampel yang diambil, disaring dan diukur absorbansinya pada  $\lambda=233$  nm dengan spektrofotometri UV Vis.

##### 2) 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 dengan memplotkan jumlah metformin hidroklorida yang terlepas terhadap waktu. Kemudian dihitung menggunakan metode *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke-480 berdasarkan persamaan 14.

#### 3.4.7 Analisis Data Statistik

Data hasil *entrapment efficiency* dianalisis statistik dengan *one way ANOVA* menggunakan *software* SPSS 16.0 versi *trial* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara nilai *entrapment efficiency* pada masing-masing formula. Nilai *entrapment efficiency* dikatakan memiliki perbedaan yang signifikan jika nilai  $p < 0,05$  pada hasil analisis. Perbedaan antar formula dapat diketahui melalui uji lanjut (*Post-Hoc Test*) menggunakan Tukey HSD.

*Dissolution efficiency* (DE) adalah parameter yang menggambarkan presentase area di bawah kurva (AUC) dengan area persegi empat (disolusi 100%) pada waktu tertentu (Costa & Manuel, 2001). Data hasil  $DE_{480}$  masing-masing

formula dianalisis statistik dengan *one way ANOVA* menggunakan *software* SPSS 16.0 versi *trial* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara nilai DE pada masing-masing formula.

#### 3.4.8 Analisis Kinetika Pelepasan *Microspheres* Metformin Hidroklorida

Setelah melakukan uji pelepasan, selanjutnya dilakukan analisis kinetika pelepasan masing-masing formula menggunakan persamaan orde 0, orde 1, model Higuchi, dan Kosmeyer-Peppas (Chandira *et al.*, 2010). Dari keempat persamaan tersebut didapatkan data berupa koefisien korelasi ( $r$ ), dan  $R$  square atau koefisien determinasi ( $R^2$ ) dari setiap model. Untuk menentukan kinetika pelepasannya, dapat dilihat berdasarkan besarnya nilai  $R^2$  dari hasil masing-masing persamaan regresi linier. Apabila  $R^2$  mendekati satu, maka dianggap kinetiknya mengikuti pelepasan dari persamaan regresi orde yang bersangkutan (Dash *et al.*, 2010).

#### 3.4.9 Karakterisasi Ukuran dan Morfologi *Microspheres*

SEM (*Scanning Electron Microscopy*) adalah alat yang digunakan untuk mengetahui ukuran, bentuk, dan morfologi permukaan *microspheres*. Pengujian dilakukan dari nilai DE<sub>480</sub> terbesar dengan cara mengambil sejumlah *microspheres* kemudian disebarkan pada bagian *glass stub* dan ditempatkan di *chamber* SEM. *Scanning* dilakukan dengan tegangan 20 kV dan tekanan *chamber* 0,1 mmHg serta pembesaran 800 kali (Sukmaningrum, 2016).



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Hasil evaluasi sifat fisik tablet menunjukkan bahwa:
  - a. Keseragaman ukuran dari semua formula telah memenuhi persyaratan dengan diameter tablet tidak melebihi 3x tebal tablet.
  - b. Keseragaman kandungan dari ketiga formula tablet telah memenuhi persyaratan yakni nilai penerimaan kurang dari 15,0 % dan simpangan baku kurang dari 25,0 %..
  - c. Kekerasan tablet dari formula 1 lebih tinggi dari formula 2 dan 3 pada tekanan pengempaan yang sama.
  - d. Kerapuhan tablet formula 1 paling rendah dari formula 2 dan 3.
  - e. Hasil pelepasan tablet formula 1 sebesar 58,426% lebih tinggi dari formula 2 sebesar 53,145% dan formula 3 sebesar 48,285%.
2. Hasil  $DE_{480}$  formula 1 tablet konvensional adalah paling besar yakni 59,258 % dengan konsep kinetika pelepasan mengikuti model Korsmeyer-Peppas. Sedangkan, formula 2 dan 3 tablet lepas lambat lebih rendah yakni 40,148% dan 35,356% dengan konsep kinetika pelepasan mengikuti orde 1.
3. Nilai *entrainment efficiency* yang semakin tinggi, maka semakin tinggi pula nilai  $DE_{480}$ .

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas sediaan tablet *microspheres* untuk menjamin mutu sediaan obat.
2. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui keberhasilan tablet *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anggraeni, Y., E.Hendradi., & T. Purwanti. 2012. Karakteristik Sediaan & Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *J. Pharma. Sci.* 1(1): 1-15.
- Ami, M., S. Krunal, P. Hejal, & P. Yogi. 2012. Advancements In Controlled Release Gastroretentive Drug Delivery System: A Review. *Journal of Drug Deliv and Therapeutics.* 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.
- 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.
- Chowdary, K P. R, & K. Melathi. 2004. Ethylcelullulose *Microspheres* of Glipizide: Characterization, In Vitro and In Vivi Evaluation. *Int. J. Pharma,* 66(4), 412-416.
- Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, & P. Chowdhury.2010. Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutical and Drug Research.* 67(3): 217-223.

- Deb, J., B. S. Venkateswarlu, A. Ghosh, T. Choudhuri, P. Paul, M. Faizi. 2011. Formulation and evaluation of carbopol microspheres of metformin hcl. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 1(2): 11-19
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke V. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dipiro, J. T. R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, & L. M. Posey. 2014. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw Hill Education.
- Diwedi, R. O., S. Alexandar, & M.J. Chandrasekar. 2012. Preparation and In Vitro Evaluation of Sustained Release tablet Formulations of Metformin HCl. *Asian J*.
- Dupinder, K., S. Seema, S. Gurpreet, & A. C. Rana. 2012. Biodegradable *Microspheres: A Review*. *IRJP*. 3(12): 23-27.
- Fadila, A. 2016. Optimasi: Kecepatan & Lama pengadukan Dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Fatjria, N. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 & Lama Pengadukan Dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Garud, N., & Garud. 2012. Preparation and In Vitro Evaluation of Metformin *Microspheres* Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Trop. J. Pharm. Res*. 11(4): 577-583.

- Ghodake, J. D., J. S. Vidhate, D. A. Shinde, & A.N. Kadam. 2010. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres Containing Antidiabetic (Metformin Hydrochloride) Drug. *Int. J. PharmTech Research*. 2(1): 378-348.
- Hadisoewignyo, L. 2015. Bahan Ko-Proses dalam Metode Kempa Langsung. *Medicinus*. 28(1): 29-34.
- Hemiata, K., S. L. Harikumar., & K. Amanpreet. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carier in Drug Delivery System. *Int. J Drug Development and Research*. 4(2).
- 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.
- International Diabetes Federation. 2015. *IDF Diabetes Atlas*. 37<sup>th</sup> ed. USA. International Diabetes Federation.
- Katzung, B. G., S. B. Maters, & A. J Trevor. 2011. *Basic & Clinical Pharmacology* 12<sup>th</sup> ed. San Fransisco: Mc Graw Hill.
- Khan, K. A. 1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharm. Pharmac.* 27: 48-49.
- Kumar, J. R. 2014. Formulation and Evaluation of Sustained Release Ambroxol Hydrochloride Microsphere Enriched Syrup. *J. Pharm. Sci. & Res.* 6(7): 260-262.
- Kumar, J. R., S. Muralidharan & S. Parasuraman. 2014. In vitro and in vivo evaluation of microspheres loaded topical gel delivery system of ketoconazole in male rats againts *Candida Glabrata*. *J. Pharm. Sci. & Res.* 6(11): 376-381.

- Kushal, M. Monali, M. Durgativati, P. Mittal, S. Ummesh, & S. Pragna. 2013. Oral controlled release drug delivery system: an overview. *Int. Res. J. Pharm.* 3(2): 70-76.
- Lachman, L., H. A. Lieberman, & J. L. Kanig. 1994. *Teori & Praktek Farmasi Industri*. Edisi 3, Jilid 2. Terjemahan Siti Suyatmi. Jakarta : UI Press.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, & Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin Hydrochloride by Emulsification- Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Scices*: 1-7
- Murtaza, G. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles: A Review. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(1): 11-22.
- 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): 1-7.
- 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
- Sahil, K., M. Akanksha, S. Premject, A. Bilandi, & B. Kapoor. 2011. Microsphere: A Review. *IJRPC.* 1(4): 1184-1198.
- Sappidi, S. K. Thadkala. J. Kota, & J. Aukumuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.* 6(4): 213-226.
- Sharma, V. K., V. Nautiyal, K.K. Goel. 2010. Assesment of Thermal Stability of Metformin Hydrochloride. *Asian J. Chem.* 22(5): 3561-3566.

- Sinko, P. J. 2010. *Martin's Physical Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin.
- Siregar, J. P. Charles, & S. Wikarsa. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sukmaningrum, N. 2016. Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa & Lama Pengadukan dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Sweetman, S. 2011. *Martindale: The Complete Drug References*. 37<sup>th</sup> ed. USA: Pharmaceutical Press.
- Tiwari, S & P. Verma. 2011. Microencapsulation technique by solvent evaporation method (study of effect of process variables). *Int. J. Pharm & Life Sci.* 2(8): 998-1005.
- Zubaidah, I. 2009. Perbandingan Mutu Fisik & Profil Disolusi Tablet Ibuprofen Merk Dagang & 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>Shivam</u>	CHECKED BY :- <u>Shivam</u>
------------------------------	-----------------------------

**B. Certificate of Analysis Etil Selulosa**

ASHLAND.

16/01/18

Page 1 of 2

**Certificate of Analysis**

PT HENSAN BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA		Customer Order: 214-17924 OD  Shipped Quantity: 19.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Delivery Vehicle: 534488 Order Number: 7579445/000020 Delivery: 850952947/900002 Date Shipped: September 25, 2015 Sold To Number: 490172
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 429930		Batch: 44145
Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	49.2
K.O.F. as Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , %	0.0 - 0.5	0.2
Visc. NF Method, 25 C, cps	18 - 24	24
Chlorides as NaCl, %	0.00 - 0.10	0.00
Lead, ppm	0 - 3	0
Heavy Metals (as Pb), ppm	0 - 10	1
Acetaldehyde	PASS	PASS
Acidity/Alkalinity	PASS	PASS
Date of Manufacture		July 10, 2015
Retest Date		July 09, 2017
Shipped Quantity		19.000 BAG

Notes:  
 The quality of the above lot(s) conforms to the monograph for Ethylcellulose in the NF and Ph. Eur. current edition.

Compliance: Manufactured in a dedicated facility using current IPEC-PQG GMPs for Excipients.

RESIDUAL SOLVENTS / OVI: Meets requirements of USP <467> and ICH Q3C.

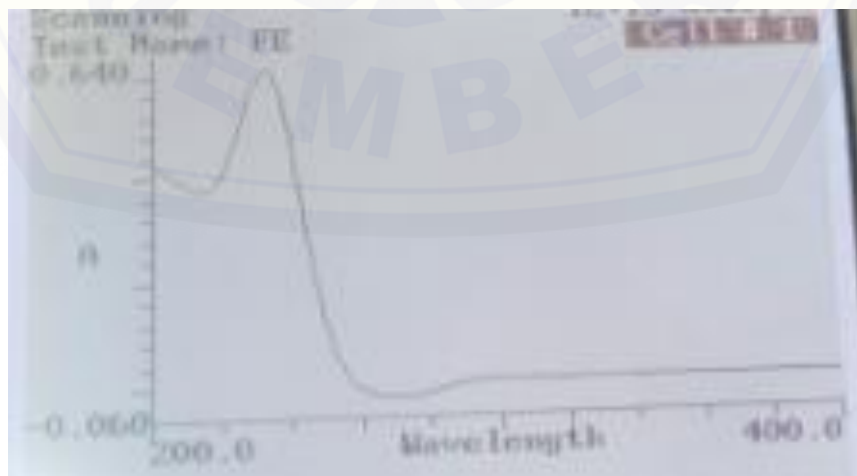
Identification Testing: Meets requirements of NF and Ph. Eur.

Re-test Interval: Our recommended retest interval for Aqualon EC low and medium viscosity types, including N4, N7, N10, N14, N22, and N50 types is 2 years from date of manufacture and at 6 month intervals thereafter. All other types, including N100, N200, and all T types should be tested 12 months from date of manufacture and at 12 month intervals thereafter.

Data shown above are from actual lot(s) analyses.

PT HENSAN BERSAMA SUKSES  
 INDONESIA

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

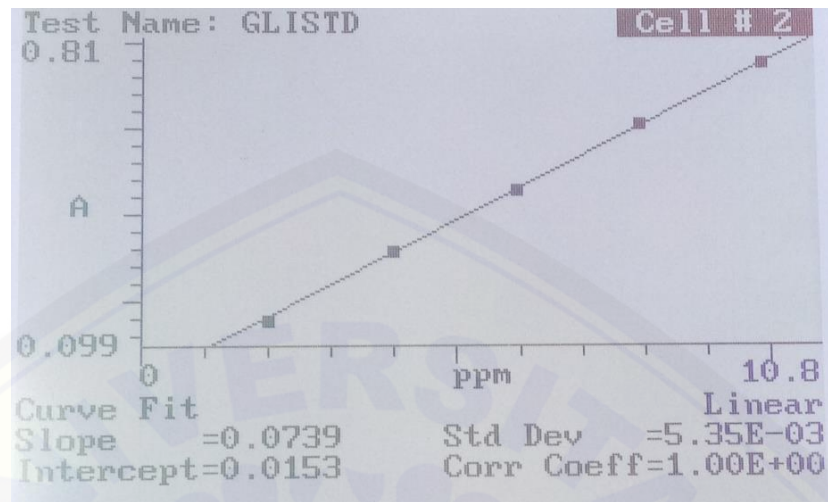




Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,416	<b>233</b>	<b>0,611</b>	266	-0,020
201	0,418	234	0,609	267	-0,022
202	0,416	235	0,602	268	-0,023
203	0,412	236	0,589	269	-0,023
204	0,408	237	0,571	270	-0,024
205	0,405	238	0,546	271	-0,024
206	0,400	239	0,516	272	-0,024
207	0,398	240	0,482	273	-0,024
208	0,394	241	0,444	274	-0,023
209	0,390	242	0,404	275	-0,023
210	0,386	243	0,368	276	-0,022
211	0,382	244	0,332	277	-0,021
212	0,377	245	0,289	278	-0,020
213	0,376	246	0,244	279	-0,019
214	0,374	247	0,204	280	-0,017
215	0,375	248	0,177	281	-0,015
216	0,376	249	0,149	282	-0,014
217	0,379	250	0,122	283	-0,012
218	0,385	251	0,096	284	-0,010
219	0,392	252	0,075	285	-0,008
220	0,403	253	0,058	286	-0,006
221	0,415	254	0,045	287	-0,004
222	0,431	255	0,032	288	-0,002
223	0,450	256	0,019	289	0,000
224	0,468	257	0,011	290	0,002
225	0,491	258	0,004	291	0,003
226	0,513	259	-0,003	292	0,004
227	0,536	260	-0,007	293	0,005
228	0,557	261	-0,009	294	0,005
229	0,574	262	-0,012	295	0,006
230	0,586	263	-0,015	296	0,007
231	0,598	264	-0,017	297	0,007
232	0,607	265	-0,019	298	0,007

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
299	0,007	333	0,008	367	0,007
300	0,007	334	0,009	368	0,007
301	0,008	335	0,008	369	0,006
302	0,008	336	0,007	370	0,007
303	0,008	337	0,008	371	0,007
304	0,008	338	0,007	372	0,007
305	0,008	339	0,008	373	0,007
306	0,008	340	0,008	374	0,007
307	0,008	341	0,007	375	0,007
308	0,008	342	0,008	376	0,007
309	0,007	343	0,007	377	0,007
310	0,008	344	0,008	378	0,007
311	0,007	345	0,008	379	0,007
312	0,008	346	0,008	380	0,007
313	0,008	347	0,008	381	0,007
314	0,007	348	0,008	382	0,007
315	0,007	349	0,007	383	0,007
316	0,007	350	0,007	384	0,007
317	0,007	351	0,007	385	0,007
318	0,008	352	0,007	386	0,007
319	0,008	353	0,007	387	0,006
320	0,007	354	0,008	388	0,006
321	0,007	355	0,008	389	0,007
322	0,008	356	0,007	390	0,006
323	0,008	357	0,006	391	0,007
324	0,008	358	0,007	392	0,007
325	0,007	359	0,007	393	0,007
326	0,008	360	0,007	394	0,007
327	0,008	361	0,007	395	0,007
328	0,008	362	0,007	396	0,007
329	0,008	363	0,007	397	0,007
330	0,008	364	0,007	398	0,007
331	0,008	365	0,007	399	0,006
332	0,008	366	0,007	400	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
10,00	0,751

Persamaan Regresi Kurva Baku :  $y = 0,0739x + 0,0153$

Koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9998

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

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	EE (%)	Rata-rata $\pm$ SD (%)
1	1	0,327	4,218	84,357	83,726 $\pm$ 0,681
	2	0,322	4,150	83,004	
	3	0,325	4,191	83,816	
2	1	0,278	3,555	71,096	72,179 $\pm$ 0,976
	2	0,283	3,622	72,449	
	3	0,285	3,650	72,991	
3	1	0,263	3,352	67,037	66,856 $\pm$ 0,827
	2	0,259	3,298	65,954	
	3	0,265	3,379	67,578	
4	1	0,220	2,702	55,399	54,587 $\pm$ 0,716
	2	0,216	2,716	54,317	
	3	0,215	2,702	54,046	

**Contoh Perhitungan Persen *Entrapment Efficiency***

- Diketahui: Berat *microspheres* yang didapat = 4,8005 gram  
Kadar Hasil Pengamatan = 4,023 ppm
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 5 mg metformin hidroklorida
- $$\frac{\text{berat metformin HCl yang ditimbang}}{\text{berat microspheres yang didapat}} = \frac{0,005 \text{ gram}}{x}$$
  
$$\frac{0,750 \text{ gram}}{4,8005 \text{ gram}} \times 0,750 \text{ gram} = 5,030 \times 10^{-3} \text{ gram}$$
  
$$= 5,030 \text{ mg}$$
- Kadar metformin teoritis =  $\frac{5,030 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 50,30 \text{ ppm}$
- Kadar teoritis setelah pengenceran =  $\frac{50,30}{10} = 5,030 \text{ ppm}$
- Persen *entrapment efficiency* =  $\frac{4,023}{5,030} \times 100\% = 79,981\%$

**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	83.3333	.57735	.33333	81.8991	84.7676	83.00	84.00
FORMULA 2	3	71.6667	.57735	.33333	70.2324	73.1009	71.00	72.00
FORMULA 3	3	66.3333	1.15470	.66667	63.4649	69.2018	65.00	67.00
FORMULA 4	3	54.3333	.57735	.33333	52.8991	55.7676	54.00	55.00
Total	12	68.9167	10.90836	3.14897	61.9858	75.8475	54.00	84.00

**Test of Homogeneity of Variances**

(% ) EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.286	3	8	.156

**ANOVA**

(% ) EE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1304.250	3	434.750	745.286	.000
Within Groups	4.667	8	.583		
Total	1308.917	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	11.66667 <sup>*</sup>	.62361	.000	9.6696	13.6637
	FORMULA 3	17.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	15.0030	18.9970
	FORMULA 4	29.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	27.0030	30.9970
FORMULA 2	FORMULA 1	-11.66667 <sup>*</sup>	.62361	.000	-13.6637	-9.6696
	FORMULA 3	5.33333 <sup>*</sup>	.62361	.000	3.3363	7.3304
	FORMULA 4	17.33333 <sup>*</sup>	.62361	.000	15.3363	19.3304
FORMULA 3	FORMULA 1	-17.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	-18.9970	-15.0030
	FORMULA 2	-5.33333 <sup>*</sup>	.62361	.000	-7.3304	-3.3363
	FORMULA 4	12.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	10.0030	13.9970
FORMULA 4	FORMULA 1	-29.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	-30.9970	-27.0030
	FORMULA 2	-17.33333 <sup>*</sup>	.62361	.000	-19.3304	-15.3363
	FORMULA 3	-12.00000 <sup>*</sup>	.62361	.000	-13.9970	-10.0030

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

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

No.	A	B	C	D
1	40	70	40	60
2	35	80	50	50
3	30	60	35	80
4	35	65	40	60
5	35	70	35	60

6	35	70	40	80
7	30	60	75	40
8	40	60	60	40
9	40	70	40	100
10	50	60	45	30
11	50	70	50	110
12	40	65	30	50
13	45	70	30	50
14	40	70	40	60
15	45	80	45	60
16	50	80	40	40
17	90	70	60	50
18	35	80	45	70
19	50	80	50	50
20	30	70	100	80
21	95	60	100	110
22	40	70	80	65
23	50	80	60	40
24	35	80	90	75
25	40	55	25	40
26	40	55	40	30
27	45	70	30	50
28	30	75	25	100
29	50	60	35	60
30	60	75	40	70
31	40	75	45	70
32	55	65	30	80
33	60	60	30	70
34	50	70	55	40
35	60	60	55	25
36	110	60	60	40
37	55	70	70	70
38	100	60	50	60
39	50	60	60	50
40	65	70	35	80
41	100	70	50	40
42	60	70	50	50
43	60	75	50	40
44	50	60	60	60

45	100	70	40	60
46	70	60	75	70
47	60	65	60	50
48	50	60	40	100
49	55	60	60	80
50	50	70	50	50
Rata-rata ± SD (µm)	52,8±0,173	67,6±0,173	50,3±0,208	61,4±0,503

### Correlations

		FORMULA	UKURAN
FORMULA	Pearson Correlation	1	.433
	Sig. (2-tailed)		.005
	N	200	200
UKURAN	Pearson Correlation	.443	1
	Sig. (2-tailed)	.005	
	N	200	200

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

Formula A

- Diketahui:
- Bobot metformin HCl yang ditimbang = 0,751 gram = 751 mg
  - Bobot *microspheres* = 5,853 gram = 5853 mg
  - % *Entrapment Efficiency* = 83,726 %

Jumlah *Microspheres* yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida

$$\frac{83,726}{100} \times 751 \text{ mg} = 628,106 \text{ mg}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{628,106 \text{ mg}} \times 5853 \text{ mg} = 465 \text{ mg}$$

Formula B

- Diketahui:
- Bobot metformin HCl yang ditimbang = 0,751 gram = 751 mg
  - Bobot *microspheres* = 5,784 gram = 5784 mg
  - % *Entrapment Efficiency* = 72,179 %

Jumlah *Microspheres* yang Setara dengan 50 mg Metformin Hidroklorida

$$\frac{72,179}{100} \times 751 \text{ mg} = 542,064 \text{ mg}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{542,064 \text{ mg}} \times 5784 \text{ mg} = 533 \text{ mg}$$

### H. Hasil Pengujian Sudut Diam Campuran Serbuk

Formula	Replikasi	h (cm)	r (cm)	Sudut diam (o)	Rata-rata ± SD	Sifat alir
F1	1	2,3	5	24,702	25,328± 0,542	Sangat baik
	2	2,4	5	25,641		
	3	2,4	5	25,641		
F2	1	2,5	4	27,651	27,311± 0,580	Baik
	2	2,5	4	26,641		
	3	2,4	4	27,641		
F3	1	2,5	4	26,511	26,505± 0,499	Baik
	2	2,5	4	27,001		
	3	2,6	4	26,004		

Contoh Perhitungan Sudut Diam

- Diketahui :

- Berat serbuk (m) : 10 gram
- Tinggi (h) : 2,3 cm
- Jari-jari (r) : 5 cm

$$\text{Sudut diam } (\theta) = \tan^{-1} \frac{h}{r} = \tan^{-1} \frac{2,3 \text{ cm}}{5 \text{ cm}} = 24,702^\circ$$

### I. Hasil Pengujian Indeks Kompresibilitas Campuran Serbuk

Formula	Replikasi	Volume awal (ml)	Volume mampat (ml)	Indeks kompresibilitas (%)	Rata-rata ± SD	Sifat alir
F1	1	70	63	10,000	9,524± 0,825	Sangat baik
	2	70	64	8,571		
	3	70	63	10,000		
F2	1	83	75	9,639	10,442± 0,696	Baik
	2	83	74	10,843		
	3	83	74	10,843		
F3	1	83	73	12,048	12,851± 0,696	Baik
	2	83	72	13,253		
	3	83	72	13,253		

Contoh Perhitungan Indeks Kompresibilitas

Diketahui :



- Berat serbuk (m) = 30 gram
- Volume awal (V1) = 70 mL
- Volume mampat (V2) = 70 mL

$$\text{Berat jenis nyata } (\rho_b) = \frac{30 \text{ gram}}{70 \text{ mL}} = 0,429 \text{ g/mL}$$

$$\text{Berat jenis mampat } (\rho_t) = \frac{30 \text{ gram}}{64 \text{ mL}} = 0,469 \text{ g/mL}$$

$$\text{Carr's Compressibility Index} = \frac{0,469 - 0,429}{0,469} \times 100\% = 8,571 \%$$

### J. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran Tablet

Replikasi	Formula					
	F1		F2		F3	
	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	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			101,028
SD			3,606
Nilai penerimaan			8,656

## Formula 2

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi	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	94,953
9	0,761	10,091	100,907
10	0,746	9,888	98,877
Rata-rata			96,752
SD			3,681
Nilai penerimaan			8,833

## Formula 3

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi	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	0,66	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			94,777
SD			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)

$$= 10,158 \text{ mg/L} \times 50 \times 0,1 \text{ L}$$

$$= 50,79 \text{ mg}$$

- 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 :  $98,5 \% \leq x \leq 101,5 \%$

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

Nilai penerimaan (Np) = konstanta penerimaan (k) x simpangan baku (s)

$$= 2,4 \times$$

### L. Hasil Pengujian Kekerasan Tablet

Replikasi	Kekerasan (Kg)		
	F1	F2	F3
1	9	7	7
2	8	8	8
3	9	7	7
4	8	8	8
5	9	8	7
6	9	8	8
7	9	8	7
8	8	7	8
9	8	8	7
10	9	8	8
Rata-rata	8,600	7,700	7,500
SD	0,516	0,483	0,527

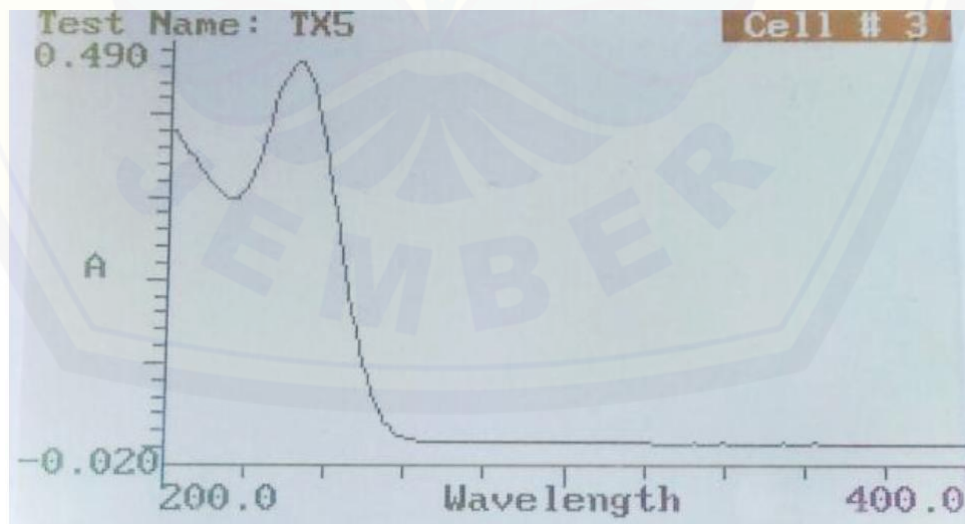
**M. Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet**

Formula	Replikasi	Bobot awal (gram)	Bobot akhir (gram)	Bobot yang hilang (%)	Rata-rata ± SD (%)
F1	1	12,076	12,043	0,274	0,331± 0,251
	2	12,062	11,989	0,605	
	3	12,089	12,075	0,113	
F2	1	12,025	12,001	0,200	0,524± 0,311
	2	12,067	12,000	0,555	
	3	12,098	11,999	0,818	
F3	1	12,065	11,989	0,630	0,657± 0,109
	2	12,095	12,001	0,777	
	3	12,068	12,000	0,563	

Contoh Perhitungan % Bobot yang Hilang atau % Kerapuhan

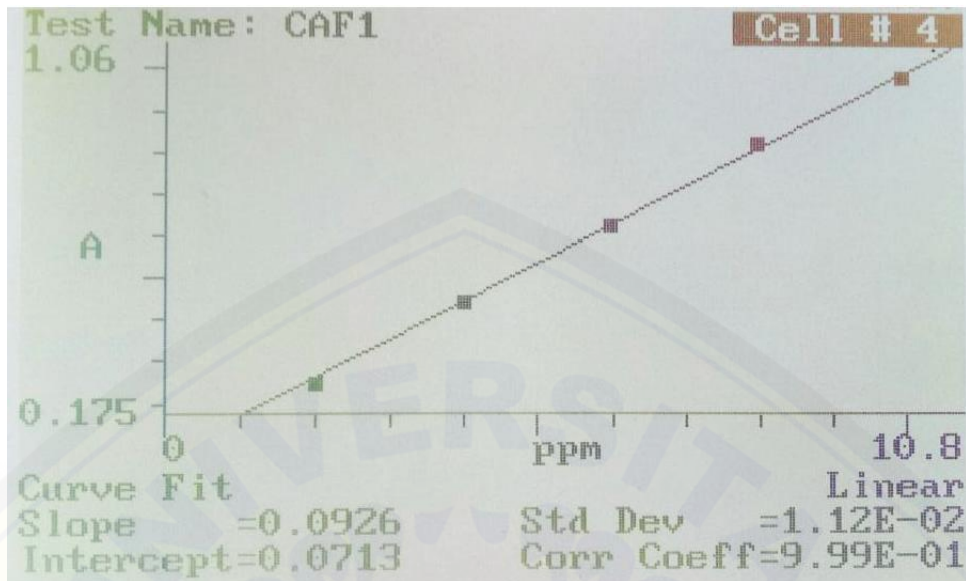
Diketahui: - Bobot awal (W1) = 12,076 gram  
 - Bobot akhir (W2) = 12,043 gram

$$\begin{aligned} \text{\% Bobot yang hilang} &= \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \\ &= \frac{12,076 - 12,043}{12,076} \times 100\% \\ &= 0,274\% \end{aligned}$$

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

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,416	<b>233</b>	<b>0,467</b>	266	0,008
201	0,418	234	0,465	267	0,007
202	0,416	235	0,459	268	0,008
203	0,412	236	0,450	269	0,008
204	0,408	237	0,437	270	0,007
205	0,405	238	0,417	271	0,007
206	0,400	239	0,396	272	0,008
207	0,398	240	0,370	273	0,007
208	0,394	241	0,342	274	0,007
209	0,390	242	0,312	275	0,007
210	0,386	243	0,283	276	0,007
211	0,382	244	0,257	277	0,007
212	0,377	245	0,228	278	0,007
213	0,376	246	0,189	279	0,007
214	0,374	247	0,161	280	0,007
215	0,375	248	0,141	281	0,007
216	0,376	249	0,122	282	0,007
217	0,379	250	0,102	283	0,007
218	0,385	251	0,081	284	0,007
219	0,392	252	0,067	285	0,007
220	0,403	253	0,054	286	0,007
221	0,415	254	0,046	287	0,007
222	0,431	255	0,036	288	0,007
223	0,450	256	0,028	289	0,007
224	0,468	257	0,023	290	0,007
225	0,491	258	0,019	291	0,007
226	0,513	259	0,015	292	0,007
227	0,536	260	0,013	293	0,007
228	0,557	261	0,012	294	0,007
229	0,574	262	0,011	295	0,007
230	0,586	263	0,010	296	0,007
231	0,598	264	0,009	297	0,007
232	0,607	265	0,008	298	0,007

<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>
299	0,007	333	0,006	367	0,005
300	0,007	334	0,005	368	0,004
301	0,007	335	0,005	369	0,005
302	0,007	336	0,005	370	0,005
303	0,007	337	0,005	371	0,005
304	0,007	338	0,005	372	0,005
305	0,007	339	0,005	373	0,005
306	0,007	340	0,006	374	0,005
307	0,007	341	0,006	375	0,005
308	0,007	342	0,005	376	0,005
309	0,006	343	0,005	377	0,005
310	0,006	344	0,005	378	0,004
311	0,006	345	0,005	379	0,005
312	0,006	346	0,005	380	0,005
313	0,006	347	0,005	381	0,005
314	0,006	348	0,005	382	0,006
315	0,006	349	0,005	383	0,005
316	0,006	350	0,005	384	0,005
317	0,006	351	0,005	385	0,005
318	0,006	352	0,004	386	0,005
319	0,006	353	0,005	387	0,005
320	0,006	354	0,006	388	0,005
321	0,006	355	0,006	389	0,005
322	0,006	356	0,005	390	0,005
323	0,006	357	0,005	391	0,005
324	0,005	358	0,005	392	0,005
325	0,005	359	0,005	393	0,005
326	0,005	360	0,005	394	0,005
327	0,005	361	0,005	395	0,005
328	0,005	362	0,003	396	0,005
329	0,006	363	0,006	397	0,005
330	0,005	364	0,005	398	0,005
331	0,005	365	0,006	399	0,005
332	0,005	366	0,005	400	0,005

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

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
2,000 ppm	0,249
4,000 ppm	0,446
6,000 ppm	0,630
8,000 ppm	0,825
10,000 ppm	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)	Abs			Abs 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	27929,805	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	32692,224	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	29938,444	1120,014	31,058	62,117
420	0,379	0,365	0,352	0,365	3,175	31,753	289,021	28577,753	1286,339	29,864	59,728
480	0,367	0,359	0,345	0,357	3,085	30,853	319,874	27767,818	1445,104	29,213	58,426



FORMULA 2

t (menit)	Abs			Abs 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	0,231	0,169	0,209	0,203	1,422	14,222	14,222	12800,216	0,000	12,800	25,600
30	0,24	0,216	0,212	0,223	1,635	16,346	30,569	14711,663	71,112	14,783	29,566
45	0,242	0,222	0,22	0,228	1,692	16,922	47,491	15230,022	152,844	15,383	30,766
60	0,243	0,236	0,224	0,234	1,761	17,606	65,097	15845,572	237,455	16,083	32,166
120	0,244	0,241	0,232	0,239	1,811	18,110	83,207	16299,136	325,486	16,625	33,249
180	0,247	0,242	0,234	0,241	1,833	18,326	101,533	16493,521	416,037	16,910	33,819
240	0,251	0,26	0,236	0,249	1,919	19,190	120,724	17271,058	507,667	17,779	35,557
300	0,253	0,262	0,241	0,252	1,951	19,514	140,238	17562,635	603,618	18,166	36,333
360	0,26	0,265	0,243	0,256	1,995	19,946	160,184	17951,404	701,188	18,653	37,305
420	0,267	0,289	0,265	0,274	2,185	21,854	182,037	19668,467	800,918	20,469	40,939
480	0,315	0,301	0,315	0,310	2,581	25,814	207,851	23232,181	910,187	24,142	48,285

FORMULA 3

t (menit)	Abs			Abs 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	0,242	0,236	0,230	0,236	1,779	17,786	17,786	16007,559	0,000	16,008	32,015
30	0,251	0,238	0,240	0,243	1,854	18,542	36,328	16687,905	88,931	16,777	33,554
45	0,255	0,243	0,245	0,248	1,905	19,046	55,374	17141,469	181,641	17,323	34,646
60	0,262	0,245	0,247	0,251	1,944	19,442	74,816	17497,840	276,872	17,775	35,549
120	0,268	0,247	0,249	0,255	1,980	19,802	94,618	17821,814	374,082	18,196	36,392
180	0,276	0,261	0,253	0,263	2,074	20,738	115,356	18664,147	473,092	19,137	38,274
240	0,279	0,274	0,256	0,270	2,142	21,422	136,778	19279,698	576,782	19,856	39,713
300	0,284	0,280	0,258	0,274	2,189	21,890	158,668	19700,864	683,891	20,385	40,770
360	0,289	0,304	0,269	0,287	2,333	23,330	181,998	20996,760	793,341	21,790	43,580
420	0,326	0,306	0,304	0,312	2,599	25,994	207,991	23394,168	909,989	24,304	48,608
480	0,342	0,336	0,324	0,334	2,837	28,369	236,361	25532,397	1039,957	26,572	53,145

## 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' x faktor pengenceran

$$= 0,785 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 10$$

$$= 7,851 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

- Q = C'' x 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 total = Q + Fk

$$= 7065,875 \text{ } \mu\text{g} + 0$$

$$= 7065,875 \text{ } \mu\text{g}$$

$$= 7,066 \text{ mg}$$

- % pelepasan =  $\frac{Q_{total}}{Dosis} \times 100\%$

$$= \frac{7,066 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 14,132 \%$$

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' x faktor pengenceran

$$= 1,242 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 10$$

$$= 12,423 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

- Q = C'' x 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*

$$= 7,851 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ mL}$$

$$= 39,255 \text{ } \mu\text{g}$$

$$\begin{aligned}
 - Q \text{ total} &= Q + Fk \\
 &= 11180,346 \mu\text{g} + 39,255 \mu\text{g} \\
 &= 11219,600 \mu\text{g} \\
 &= 11,220 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 - \% \text{ pelepasan} &= \frac{Q_{total}}{Dosis} \times 100\% \\
 &= \frac{11,220 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 22,439 \%
 \end{aligned}$$

•  $t = 45$  menit (absorbansi = 0,299)

- Kadar ( $C'$ )

$$\begin{aligned}
 y &= 0,0926x + 0,0713 \\
 0,299 &= 0,0926x + 0,0713 \\
 x &= 2,783 \text{ ppm} \\
 C' &= 2,783 \mu\text{g/ml}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 - C'' &= C' \times \text{faktor pengenceran} \\
 &= 2,783 \mu\text{g/ml} \times 10 \\
 &= 27,829 \mu\text{g/ml}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 - Q &= C'' \times \text{volume media} \\
 &= 27,829 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ mL} \\
 &= 25046,436 \mu\text{g}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 - \text{Faktor koreksi (Fk)} &= C \text{ kumulatif sebelumnya} \times \text{volume sampling} \\
 &= 20,274 \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ mL} \\
 &= 101,368 \mu\text{g}
 \end{aligned}$$

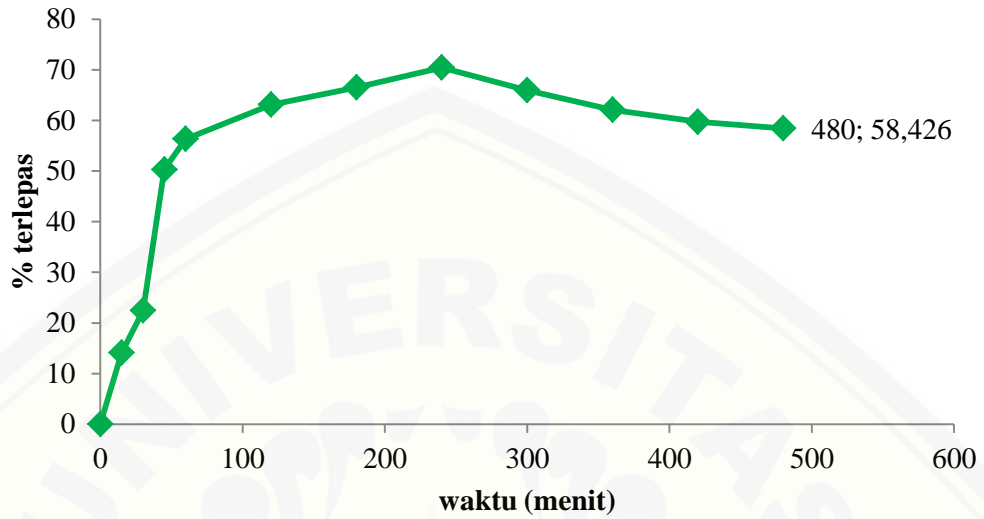
$$\begin{aligned}
 - Q \text{ total} &= Q + Fk \\
 &= 25046,436 \mu\text{g} + 101,368 \mu\text{g} \\
 &= 25147,804 \mu\text{g} \\
 &= 25,148 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 - \% \text{ pelepasan} &= \frac{Q_{total}}{Dosis} \times 100\% \\
 &= \frac{25,148 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 50,2969 \%
 \end{aligned}$$

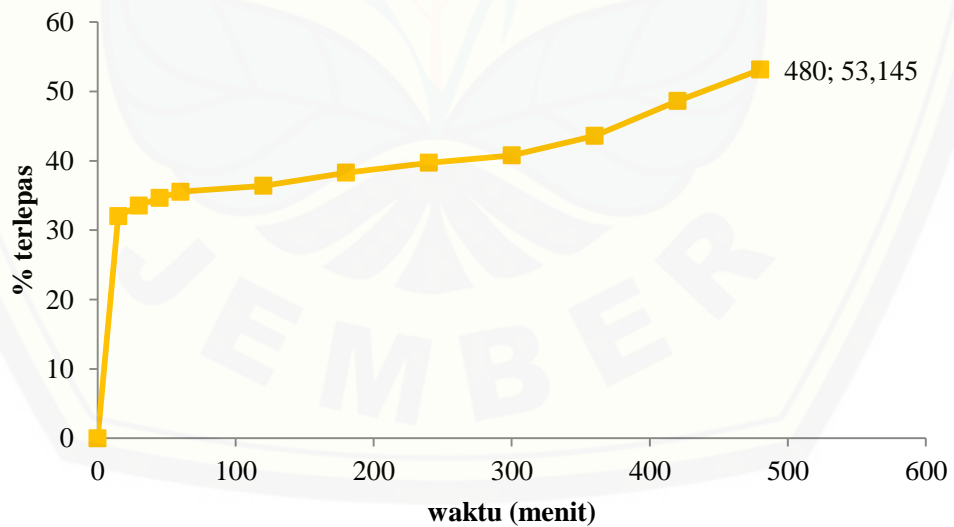
dst

**Q. Profil Pelepasan**

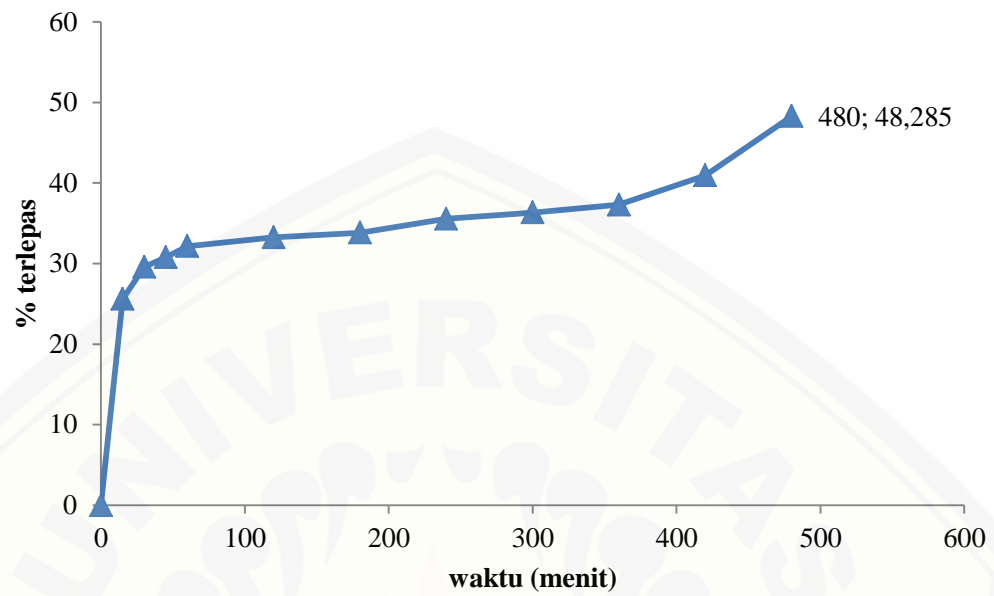
- Formula 1



- Formula 2



- Formula 3



**R. Hasil Perhitungan DE480**

t (menit)	Pelepasan (%)			AUC			DE480 ± SD (%)		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
15	14,132	32,015	25,6	105,990	240,1125	192,000	59,258 ± 0,336	40,148 ± 1,858	35,366 ± 1,112
30	22,440	33,554	29,566	274,290	491,7675	413,745			
45	50,296	34,646	30,766	545,520	511,500	452,49			
60	56,341	35,549	32,166	799,778	526,463	471,990			
120	63,130	36,392	33,249	3584,130	2158,230	1962,450			
180	66,522	38,274	33,819	3889,560	2239,980	2012,040			
240	70,450	39,713	35,557	4109,160	2339,610	2081,280			
300	65,973	40,770	36,333	4092,690	2414,490	2156,700			
360	62,117	43,580	37,305	3842,700	2530,500	2209,140			
420	59,728	48,608	40,939	3655,350	2765,640	2347,320			
480	58,426	53,145	48,285	3544,620	3052,590	2676,720			

Contoh Perhitungan  $DE_{480}$ 

Luas area (AUC) Formula 1

$$t_{15}^0 = 12 \times 14,132 \times (15 - 0) = 105,990$$

$$t_{30}^{15} = 12 \times (14,132 + 22,440) \times (30 - 15) = 274,290$$

$$t_{45}^{30} = 12 \times (22,440 + 50,296) \times (45 - 30) = 545,520$$

$$t_{60}^{45} = 12 \times (50,296 + 56,341) \times (60 - 45) = 799,778$$

$$t_{120}^{60} = 12 \times (56,341 + 63,130) \times (120 - 60) = 3584,130$$

$$t_{180}^{120} = 12 \times (63,130 + 66,522) \times (180 - 120) = 3889,560$$

$$t_{240}^{180} = 12 \times (66,522 + 70,450) \times (240 - 180) = 4109,160$$

$$t_{300}^{240} = 12 \times (70,450 + 65,973) \times (300 - 240) = 4092,690$$

$$t_{360}^{300} = 12 \times (65,973 + 62,117) \times (360 - 300) = 3842,700$$

$$t_{420}^{360} = 12 \times (62,117 + 59,728) \times (420 - 360) = 3655,350$$

$$t_{480}^{420} = 12 \times (59,728 + 58,426) \times (480 - 420) = 3544,620$$

- Total luas area = 28443,788

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

Analisis Statistik  $DE_{480}$ 

## Descriptives

DE 480

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
FORMULA 1	3	59.0000	.00000	.00000	59.0000	59.0000	59.00	59.00
FORMULA 2	3	40.0000	2.00000	1.15470	35.0317	44.9683	38.00	42.00
FORMULA 3	3	35.3333	1.15470	.66667	32.4649	38.2018	34.00	36.00
Total	9	44.7778	10.91762	3.63921	36.3858	53.1698	34.00	59.00



**Test of Homogeneity of Variances**

DE 480

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.800	2	6	.138

**ANOVA**

DE 480	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	942.889	2	471.444	265.188	.000
Within Groups	10.667	6	1.778		
Total	953.556	8			

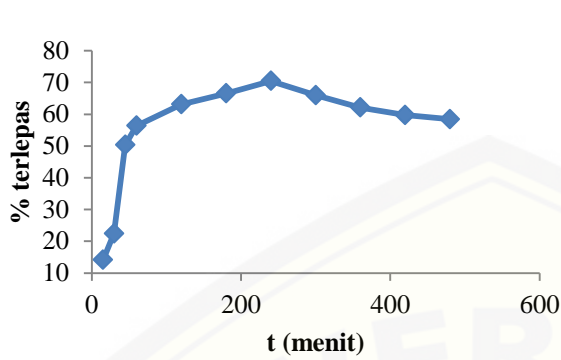
**Uji Post-Hoc****Multiple Comparisons**DE 480  
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FORMULA A	FORMULA B	19.00000 <sup>*</sup>	1.08866	.000	15.6597	22.3403
	FORMULA C	23.66667 <sup>*</sup>	1.08866	.000	20.3264	27.0070
FORMULA B	FORMULA A	-19.00000 <sup>*</sup>	1.08866	.000	-22.3403	-15.6597
	FORMULA C	4.66667 <sup>*</sup>	1.08866	.012	1.3264	8.0070
FORMULA C	FORMULA A	-23.66667 <sup>*</sup>	1.08866	.000	-27.0070	-20.3264
	FORMULA B	-4.66667 <sup>*</sup>	1.08866	.012	-8.0070	-1.3264

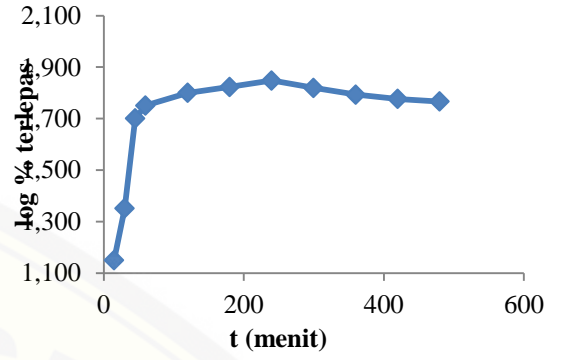
\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**S. Plot Kinetika Pelepasan**

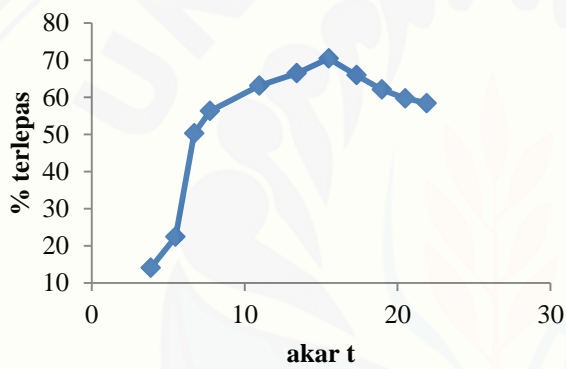
**Formula 1**



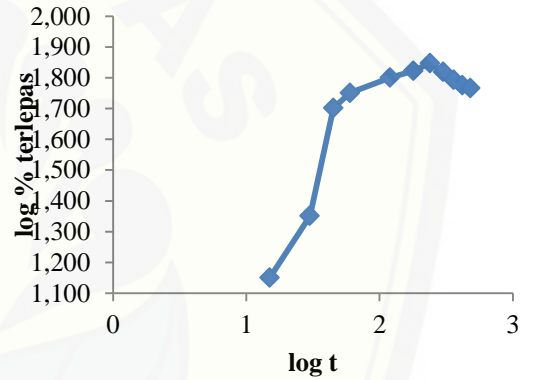
**Orde 0**



**Orde 1**

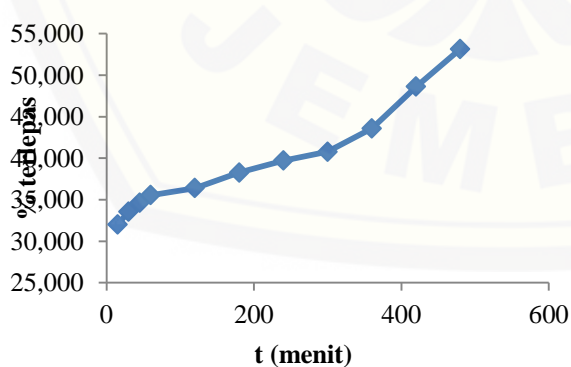


**Higuchi**

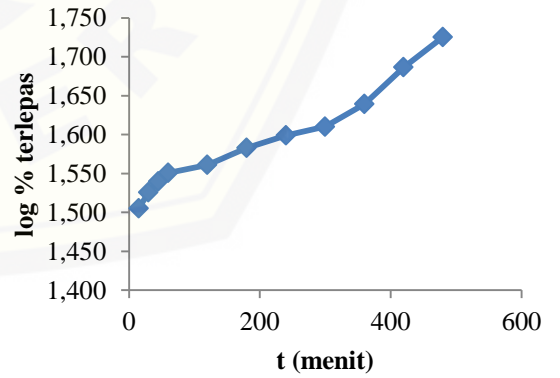


**korsmeyer-Peppas**

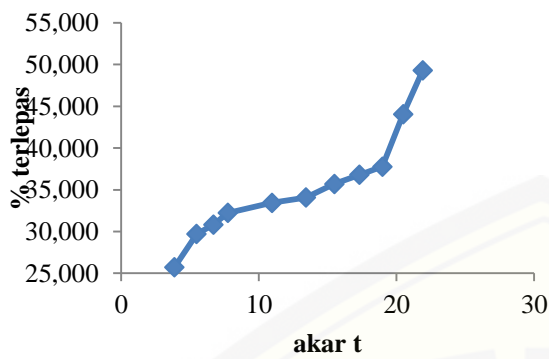
**Formula 2**



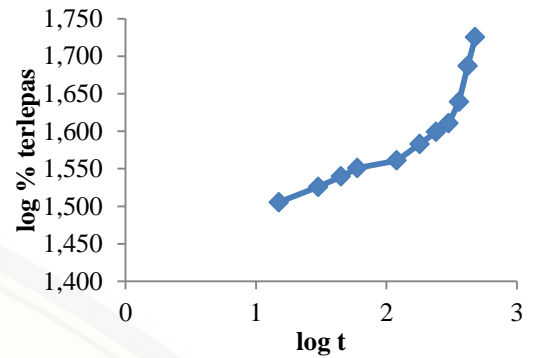
**Orde 0**



**Orde 1**

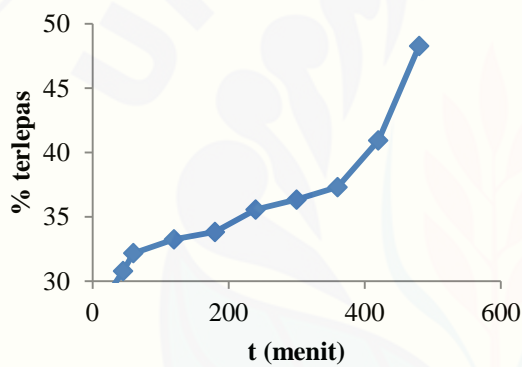


Higuchi

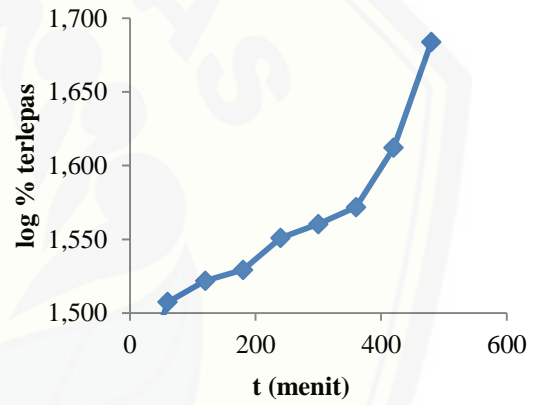


korsmeyer-Peppas

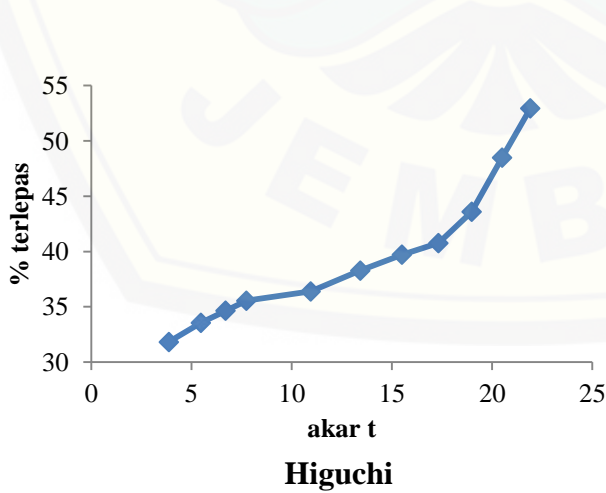
**Formula 3**



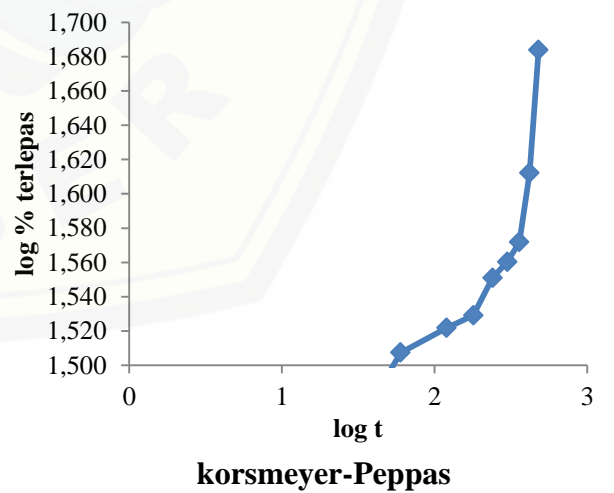
Orde 0



Orde 1



Higuchi



korsmeyer-Peppas

**T. Dokumentasi Penelitian**



Bahan-bahan yang digunakan



Penimbangan bahan



Proses pembentukan emulsi



Hasil *microspheres*



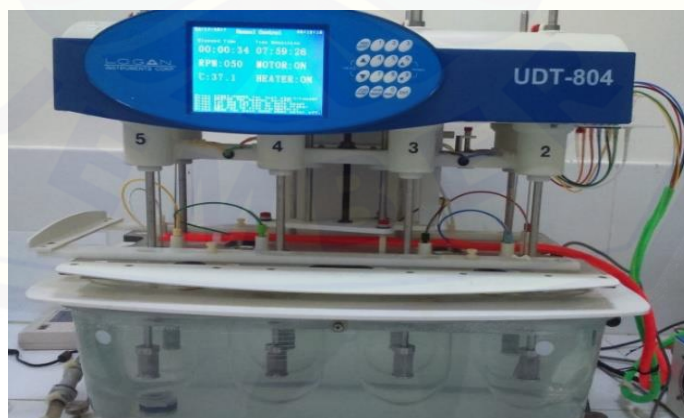
Karakterisasi dengan SEM



Alat pencetak tablet



Tablet *microspheres*



Uji disolusi tablet