

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Metode *Review* Jurnal

##### 1. Deskripsi Metode Pendekatan *Review* Jurnal

*Review* jurnal merupakan suatu kegiatan menulis untuk memberikan ulasan atau tinjauan pada sebuah artikel jurnal agar diketahui kelebihan, kekurangan, dan kualitasnya. Kegiatan *review* jurnal bertujuan untuk memberikan informasi, gambaran, ide atau gagasan tentang artikel jurnal yang telah dibuat sehingga memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai topik tertentu.

Literatur *review* dengan pendekatan *review* jurnal merupakan metode yang digunakan oleh penulis. Metode ini dapat dilakukan dengan cara menganalisis data dan hasil yang diperoleh pada artikel berdasarkan tema yang diambil oleh penulis yaitu sifat fisik dan pelepasan obat dari sediaan tablet *floating*.

##### 2. Informasi Jumlah dan Jenis Artikel

Artikel yang digunakan dalam studi literatur *review* ini berjumlah 5 artikel yang terdiri dari 4 artikel internasional dan 1 artikel nasional. Artikel pertama hingga artikel keempat merupakan artikel internasional. Artikel pertama telah terakreditasi scimago dengan H-Index 192, memiliki predikat Q1. Artikel kedua telah terdaftar dengan ISSN : 2314-7245 dan tidak termasuk jurnal predator. Artikel ketiga telah terakreditasi scimago dengan H-

Index 17, memiliki predikat Q2. Artikel keempat telah terakreditasi scimago dengan H-Index 44, memiliki predikat Q2. Artikel kelima merupakan artikel nasional, telah terdaftar dengan ISSN : 2721-3218, dan tidak termasuk jurnal predator.

### 3. Isi Artikel

#### a. Artikel Pertama

Judul Artikel : *Optimization of HPMC and Carbopol Concentrations in Non-effervescent Floating Tablet through Factorial Design*

Nama Artikel : *Carbohydrate Polymers*

Penerbit : *Elsevier*

Volume & Halaman : 102, 360 – 368

Tahun Terbit : 2014

Penulis Artikel : Sujata Acharya, Sradhanjali Patra, Nihar Ranjan Pani

#### ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Mengoptimalkan konsentrasi HPMC K4M dan *carbopol 934* dalam pengembangan *non-effervescent floating tablets (NEFTs) glipizide* sebagai obat dengan model  $3^2$  *factorial design*.

## Metode Penelitian

- Desain : *3<sup>2</sup> randomized full factorial design*

- Populasi dan Sampel

Populasi : Tablet *floating non-effervescent* (NEFTs) *glipizide* (GPZ) yang diformulasikan berdasarkan teknik granulasi basah dengan bahan penyusun seperti GPZ, HPMC K4M, manitol, etanol 95%, *carbopol* 934, aerosol, dan talk.

Sampel : Konsentrasi 55%, 60%, dan 65% dari HPMC K4M ( $X_1$ ) dan 12,5%, 15%, dan 17,5% dari *carbopol* 934 ( $X_2$ )

- Instrumen

*Differential scanning calorimetry* (DSC), *DSC aluminum pan*, *thermograms*, *vortex mixer*, *glass capillary*, *glass-vial*, *UV-visible spectrophotometer*, *refrigerator*, *sieve No. 20*, *tray dryer*, *single station tablet punching machine*, *vernier caliper*, *UV spectroscopy*, *drum of a tablet friability test apparatus*, *glass beaker*, *water bath*, *agar plate*, *USP XXIV basket apparatus*, *dissolution flask*, *software design expert*, *polyethylene bottles*, *desiccator*, *oven*.

- Metode Analisis

Analisis termal campuran obat dan eksipien menggunakan *Differential scanning calorimetry* (DSC), sedangkan *isothermal stress testing*

dianalisis secara kuantitatif menggunakan *UV-visible spectrophotometer*. Pembuatan tablet *floating non-effervescent glipizide* menggunakan teknik granulasi basah dengan evaluasi tablet secara *in vitro* meliputi *tablet weight variation, tablet thickness, drug content uniformity, tablet friability, tablet swelling ability, tablet floating behavior, tablet adhesion retention period*. Selain itu, tablet *floating non-effervescent glipizide* juga melakukan pengujian lainnya seperti *drug release study, determination of difference and similarity factors, kinetics of drug release* (dianalisis menggunakan persamaan kinetika orde nol, kinetika orde satu dan kinetika *Higuchi*), dan *mechanism of drug release*. Pada *experimental design, statistical analysis and optimization* digunakan *3<sup>2</sup> randomized full factorial design* untuk mengoptimalkan sampel (variabel bebas dan variabel tergantung). Kemudian, akan dilakukan *validation of the experimental design, physical stability studies* (dianalisis dengan *paired student's t-test*), dan *statistical analysis* menggunakan *software design expert* dimana analisis data dilakukan dengan analisis statistik (ANOVA) dan model matematika (persamaan model polinomial).

#### - Hasil Penelitian

Pada *drug-excipient interaction study*, puncak endotermik GPZ dipertahankan dengan baik pada suhu  $214 \pm 2^{\circ}\text{C}$  dalam termogram

DSC dari campuran eksipien GPZ yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara obat dan eksipien. Sedangkan dalam *isothermal stress testing*, hasilnya tidak ada perubahan fisik pada warna dan penampilan serta kandungan obat setelah penyimpanan selama tiga minggu pada suhu 50°C.

Pada *physicochemical characteristics of tablets*, kekerasan tablet *floating* yang diperoleh adalah 4,5 kg/cm<sup>2</sup>. Ketebalan tablet yang diperoleh berkisar antara 2,76 ± 0,05 - 2,84 ± 0,07 mm. Berat tablet berkisar antara 197,39 ± 1,62 - 199,87 ± 2,4 mg. Hasil keseragaman obat yang diperoleh berkisar antara 98,80 ± 1,77% - 102,22 ± 1,27% menunjukkan hasil yang baik. Semua formula tablet menunjukkan sifat fisikokimia yang dapat diterima.

Pada *analysis of swelling indices*, Formula NEFT-9 menunjukkan indeks pembengkakan tertinggi (3,98). Hal ini terkait dengan afinitas tinggi matriks yang mengandung *carbopol* 934 ke media uji. Di sisi lain, penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada indeks pembengkakan diamati dengan rumus NEFT-1 hingga 8 (2,72 - 3,71) yang mengandung rasio HPMC K4M/*carbopol* 934 yang lebih tinggi.

Pada *in vitro buoyancy lag time and buoyancy*, perendaman dalam larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) pada suhu 37°C membuat tablet segera mengapung dan tetap mengapung lebih dari 24 jam tanpa disintegrasi.

Pada *adhesion retention periods*, Periode retensi tablet *Glucotrol XL* adalah  $27,50 \pm 2,4$  menit dimana lebih tinggi pada formulasi NEFT yang disiapkan ( $64,54 \pm 3,45$  sampai  $05,48 \pm 3,24$ ). Periode retensi adhesi dari formasi NEFT berbanding terbalik dengan konsentrasi HPMC K4M dan *carbopol*.

Pada *analysis of model independent and dependent factors of drug release study*, nilai  $t_{50}$  (8,5 jam) dan *Glucotrol XL*  $t_{80}$  (11,7 jam) menunjukkan bahwa tablet komersial berhasil mengendalikan laju pelepasan obat selama lebih dari 12 jam. Profil pelepasan obat NEFT-4 ( $f_1 = 13,91$  dan  $f_2 = 64,80$ ), NEFT-5 ( $f_1 = 6,63$  dan  $f_2 = 75,54$ ) dan NEFT-6 ( $f_1 = 11,25$  dan  $f_2 = 66,28$ ). Profil pelepasan obat dari NEFT-5 menunjukkan kesesuaian yang lebih baik. Pelepasan obat *in vitro* dari semua formulasi termasuk *Glucotrol XL* paling baik dijelaskan dengan persamaan orde nol dengan linearitas tertinggi, diikuti oleh persamaan *Higuchi*, dan orde pertama kecuali NEFT-6. Nilai  $n_p$  persamaan *K-Peppas* dari seluruh formulasi berada dalam batas  $0,628 - 0,961$  yang menunjukkan bahwa pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi anomali ( $0,5 < n_p < 1$ ).

Pada *analysis of data and optimization of design*, dalam kasus  $Y_1$  ( $t_{50}$ ) dan  $Y_2$  ( $t_{80}$ ), koefisien  $b_1$  dan  $b_2$  ditemukan signifikan, dengan interaksi  $b_{12}$ . Variabel dependen  $t_{50}$  ( $Y_1$ ) meningkat seiring dengan

meningkatnya nilai variabel independen, jumlah HPMC K4M ( $X_1$ ) dan/atau *carbopol* 934. Hasil ANOVA menunjukkan semua model signifikan ( $p < 0,05$ ) untuk semua parameter respon yang diselidiki. Selain itu, *software design expert* menghasilkan plot permukaan respon tiga dimensi yang menunjukkan bahwa tren penurunan *wire mesh* berada pada level yang lebih rendah (-1) dan tren naik berada pada level yang lebih tinggi (+1) dari konsentrasi HPMC K4M dan *carbopol* 934. Nilai optimum variabel terpilih diperoleh menggunakan *software design expert* adalah 124,33 mg  $X_1$  dan 25,76 mg  $X_2$ . Komposisi NEFT-O terdiri dari 10 mg GPZ, 124,33 mg HPMC K4 M, 25,76 mg *carbopol* 934, 33,91 mg manitol, 2 mg aerosil dan 3 mg talk. Pada *evaluation and validation of the optimized formulation*, Formulasi yang dioptimalkan secara statistik (NEFT-O) memenuhi semua kriteria fisikokimia. Nilai observasi  $t_{50}$  (7,54 jam),  $t_{80}$  (13,73 jam) dan  $f_2$  (60,02) sesuai dengan prediksi model  $t_{50}$  (7,35 jam),  $t_{80}$  (13,12 jam) dan  $f_2$  (58,36). Nilai percobaan NEFT-O adalah 7,54 jam untuk  $t_{50}$ , 13,73 jam untuk  $t_{80}$  dan 60,02 untuk  $f_2$ . Pelepasan obat dari formulasi yang dioptimalkan mengikuti kinetika orde nol dengan mekanisme difusi *non-Fickian*. Pada *stability study*, Formulasi yang dioptimalkan (NEFT-O) dievaluasi setelah 3 bulan penyimpanan pada kondisi stabilitas

dipercepat ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  dan  $75\% \pm 5\%$  RH) menunjukkan tidak ada perubahan signifikan pada tampilan tablet, uji kadar ( $p < 0,05$ ), karakteristik mengambang ( $>24$  jam),  $t_{50}$  dan  $t_{80}$  ( $p < 0,05$ ).

#### - Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan : Sebuah studi sistematis mengungkapkan bahwa penggunaan HPMC K4M dan *carbopol* 934 menggunakan  $3^2$  factorial design termasuk yang paling sesuai di NEFT. Formulasi yang dioptimalkan memenuhi semua persyaratan dan menunjukkan nilai  $t_{50}$ ,  $t_{80}$  dan  $f_2$  yang sesuai.

Saran : Perlu dilakukan studi *in vivo* lebih lanjut dari sediaan tablet *floating* untuk diekstrapolasi pada pengembangan sistem pengiriman lainnya.

Formulasi artikel pertama dapat dilihat pada tabel 3.1.

**Tabel 3.1  $3^2$  Full Factorial Design dan Formula dengan Nilai Respons yang Diamati**

Bahan-bahan	Jumlah dalam mg								
	NEFT-1	NEFT-2	NEFT-3	NEFT-4	NEFT-5	NEFT-6	NEFT-7	NEFT-8	NEFT-9
<i>Glipizide</i>	10	10	10	10	10	10	10	10	10
HPMC K4M (X <sub>1</sub> )	110 (-1)	120 (0)	130 (+1)	110 (-1)	120 (0)	130 (+1)	110 (-1)	120 (0)	130 (+1)
<i>Carbopol</i> 934 (X <sub>2</sub> )	25 (-1)	25 (-1)	25 (-1)	30 (0)	30 (0)	30 (0)	35 (+1)	35 (+1)	35 (+1)
Manitol	50	40	30	45	35	25	40	20	20
Aerosil	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Talk	3	3	3	3	3	3	3	3	3
$t_{50}$	5,5	6,6	7,8	8,3	9,1	10,3	10,1	13,6	15,6
$t_{80}$	11,3	12,5	14,2	13,9	14,5	15,8	15,6	21,5	23,9
$f_2$	40,48	49,77	58,06	64,80	75,54	66,28	47,03	43,88	41,11

Keterangan : nilai kode dalam kurung; (X<sub>1</sub>) dan (X<sub>2</sub>) adalah faktor independen; (+1) nilai yang lebih tinggi; (0) nilai sedang dan (-1) nilai yang lebih rendah;  $t_{50}$  waktu yang dibutuhkan untuk 50% pelepasan obat,  $t_{80}$  waktu yang dibutuhkan untuk 80% pelepasan obat;  $f_2$  faktor kesamaan

## b. Artikel Kedua

Judul Artikel : *Floating Tablets of Minocycline Hydrochloride: Formulation, In-vitro Evaluation and Optimization*

Nama Artikel : *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*

Penerbit : *Elsevier*

Volume & Halaman : XXX, 1-9

Tahun Terbit : 2017

Penulis Artikel : Ali Raza , Nadeem Irfan Bukhari, Sabiha Karim, Muhammad Ahsan Hafiz, Uzma Hayat

## ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Memformulasikan tablet *floating gastroretentive minocycline hydrochloride* dengan sifat mengambang dan laju pelepasan obat yang diinginkan, aksi lokalnya di perut untuk pengobatan infeksi *H. pylori*, dan pencegahan efek samping *pseudomembranous colitis*.

Metode Penelitian

- Desain : *Simplex lattice mixture design*

- Populasi dan Sampel

Populasi : Tablet *floating minocycline hydrochloride* yang diformulasikan dengan bahan penyusun 100 mg *minocycline hydrochloride*, jumlah *carbopol 934 methocel K100LV methocel K15M* berada dalam kisaran 0 – 160 mg (26,66 mg, 53,33 mg, 80 mg 106,66 mg, dan 160 mg), natrium bikarbonat (78 mg), PVP K30 (34 mg), PKS (16 mg), magnesium stearat (8 mg) dan talk (4 mg) serta dikompresi menggunakan mesin kompresi tablet berlubang tunggal.

Sampel : *Methocel K100LV (X<sub>1</sub>)*, *methocel K15M (X<sub>2</sub>)* dan *carbopol 934 (X<sub>3</sub>)* yang jumlahnya berkisar antara 0 mg - 160 mg

- Instrumen

*Software design expert, brated analytical balance, pestle and mortar, 40-mesh sieve, single punch tablet compression machine, USP specification, vernier caliper, volumetric flask, pipette, UV visible spectrophotometer, USP dissolution apparatus II, beaker, stop watch, Fourier transform infrared spectrometer.*

- Metode Analisis

Tablet *floating minocycline hydrochloride* di formulasi dengan metode kempa langsung dan dievaluasi untuk parameter fisik yang berbeda seperti *weight variation, friability, thickness, diameter* dan *hardness*.

Pengujian lainnya pada tablet *floating minocycline hydrochloride* seperti *assay* dan *In-vitro dissolution test* (dianalisis menggunakan *UV visible spectrophotometer*), *drug release kinetics* (dianalisis dengan persamaan orde nol, orde pertama, akar kuadrat *Higuchi* dan log ganda *Krosmeyer Pappas*), *swelling index*, *floating lag time*, *floating time*, *optimization* menggunakan *software design expert* (dianalisis dengan model polinomial dan analisis statistik), dan *FTIR spectroscopy*.

- Hasil Penelitian

Pada *physical evaluation and assay of formulations*, variasi berat dan kerapuhan tablet ditemukan dalam batas spesifikasi USP. Kekerasan tablet berada dalam rentang 5 - 7 Kg. Ketebalan tablet berkisar antara  $4,00 \pm 0,03$  mm sampai  $4,33 \pm 0,07$  mm. Kandungan obat dalam semua formulasi juga ditemukan dalam batas yaitu 90% - 110%.

Pada *effects of formulation variables on responses*, plot permukaan respon tiga dimensi menggunakan *software design expert* memberikan hubungan kualitatif antara variabel independen pada respons ketika diperiksa dengan cermat. *Effect of independent variables on floating properties*, menunjukkan bahwa natrium bikarbonat bereaksi dengan HCl 0,1 N. *Floating lag time* yang lebih pendek dan *floating time* yang lebih lama dianggap sebagai properti *floating* yang baik. *Effect of independent variables on floating lag time ( $Y_1$ )*, menjelaskan bahwa

*carbopol 934* memiliki laju hidrasi yang tinggi dibandingkan HPMC. Plot permukaan respon tiga dimensi menunjukkan bahwa ketika campuran *carbopol 934* dan *methocel K100LV* atau *methocel K15M* digunakan, penurunan linear dalam *floating lag time* ditemukan dengan meningkatkan kuantitas *carbopol 934* dalam formulasi. *Effect of independent variables on floating time (Y<sub>2</sub>)* pada plot permukaan respon tiga dimensi menunjukkan bahwa *carbopol 934* menyebabkan penurunan waktu mengambang sedangkan *methocel K100LV* dan *methocel K15M* memiliki efek yang sebanding pada waktu mengambang yang menunjukkan bahwa viskositas rendah *carbopol 934* menurunkan waktu retensi gas dan meningkatkan waktu retensi gas dengan *methocel* kental. *Effects of independent variables on in-vitro drug release (Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> and Y<sub>5</sub>)*, plot permukaan respon tiga dimensi pelepasan obat pada 3 jam, 6 jam dan 12 jam menggambarkan bahwa *methocel K15M* memiliki efek perlambatan maksimum sementara *carbopol 934* memiliki efek perlambatan minimum pelepasan obat. Pada *drug release kinetics analysis*, hasil pelepasan obat disesuaikan dengan persamaan kinetik yang berbeda yaitu persamaan orde nol, orde satu, akar kuadrat *Higuchi* dan log ganda *Peppas*. Hasil analisis menunjukkan bahwa model yang paling cocok adalah nilai  $R^2$  mendekati 1,0.

Pada *swelling index*, menggambarkan bahwa *carbopol* 934 menyerap air maksimum dalam 2 jam pertama karena indeks pembengkakan formulasi F1 yang mengandung *carbopol* 934 meningkat menjadi 142,1% setelah 2 jam, kemudian menurun karena erosi matriks. Dalam kasus *methocel*, peningkatan viskositas polimer menunjukkan peningkatan indeks pengembangan karena formulasi F7 yang mengandung *methocel* K100LV menunjukkan indeks pengembangan yang lebih rendah dibandingkan formulasi F8 yang mengandung *methocel* K15M. Indeks pembengkakan formulasi F7 menurun setelah 4 jam karena erosi matriks tetapi dalam kasus formulasi F8 tidak terlihat erosi. Ketika campuran *methocel* K100LV atau *methocel* K15M dan *carbopol* 934 dalam rasio 1 : 1 digunakan dalam formulasi maka indeks pengembangan meningkat seiring waktu dan tidak ada erosi matriks ditemukan. Formulasi F4, F5 dan F6 dimana *methocel* K100LV, *methocel* K15M dan *carbopol* 934 masing-masing dalam rasio 1: 1: 4, 1: 4: 1, dan 4: 1: 1, menunjukkan peningkatan perilaku indeks pembengkakan dengan waktu kecuali formulasi F6 yang terjadi sedikit penurunan indeks pembengkakan setelah 7 jam.

Pada *optimization*, berdasarkan kriteria optimasi, ditentukan komposisi F0 sebagai formulasi optimal dengan komposisi variabel bebas (*methocel* K100LV  $\frac{1}{4}$  77,98 mg dan *carbopol* 934  $\frac{1}{4}$  82,02 mg).

Untuk memvalidasi model yang diterapkan, formulasi yang dioptimalkan (F0) dikembangkan. Rata-rata persentase validitas 94,36% dari model prediksi yang diamati.

Pada *FTIR spectroscopy*, ditemukan puncak karakteristik *minocycline hydrochloride* untuk pembengkokan gugus fenolik pada  $1199,72\text{ cm}^{-1}$ , untuk N-H ikatan lentur pada  $1521,84\text{ cm}^{-1}$ , ikatan N=N membentang pada  $1600,92\text{ cm}^{-1}$  dan untuk ikatan C=O pada  $1701,22\text{ cm}^{-1}$  dipertahankan ketika diformulasikan dengan polimer *methocel K15M*, *methocel K100LV*, *carbopol 934*.

#### - Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan : Kombinasi *carbopol* dengan *methocel K15M* dan *methocel K100LV* menunjukkan penurunan *floating lag time* tanpa mempengaruhi laju pelepasan obat secara lebih luas. *Methocel K100LV* dan *carbopol 934* masing-masing sebesar 77,98 mg dan 82,02 mg ditentukan secara statistik berdasarkan kriteria optimasi. Kombinasi *carbopol 934* dan *methocel K100LV* dapat digunakan untuk pembuatan tablet *floating minocycline hydrochloride* dengan sifat *floating* dan profil pelepasan obat yang baik.

Saran : Penelitian lanjutan secara *in vivo* diperlukan untuk pengembangan penelitian ini. Selain itu, penggunaan polimer dan obat yang berbeda juga dapat digunakan dalam penelitian terkait sediaan

tablet *floating*.

Formulasi artikel kedua dapat dilihat pada tabel 3.2.

**Tabel 3.2 Desain Eksperimental**

Formulasi	<i>Methocel</i> K100LV (mg)	<i>Methocel</i> K15 (mg)	<i>Cabopol</i> 934 (mg)
F1	0	0	160
F2	0	80	80
F3	53,33	53,33	53,33
F4	106,66	26,66	26,66
F5	26,66	106,66	26,66
F6	26,66	26,66	106,66
F7	160	0	0
F8	0	160	0
F9	80	0	80
F10	80	80	0

c. Artikel Ketiga

Judul Artikel : *Development and Characterization of Novel Floating-Mucoadhesive Tablets Bearing Venlafaxine Hydrochloride*

Nama Artikel : *Hindawi Publishing Corporation Scientifica*

Penerbit : *Hindawi*

Volume & Halaman : Volume 2016, Halaman 1-13

Tahun Terbit : 2016

Penulis Artikel : Raghendra Misra and Peeyush Bhardwaj

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Pengembangan dan karakterisasi tablet

*floating mucoadhesive venlafaxine hydrochloride* baru menggunakan HPMC K4MCR dan *carbopol* 934PNF dan investigasi efek gabungan dari kedua polimer pada perilaku mengambang dan pola pelepasan obat secara *in vitro*

#### Metode Penelitian

- Desain : Eksperimental

- Populasi & Sampel

Populasi : Tablet *floating venlafaxine hydrochloride* dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan HPMC K4MCR, *carbopol* 934P, laktosa, dan natrium bikarbonat dengan komposisi kode formulasi berbeda pada granul yaitu FC1, FC2, FC3, FC4, FC5, FC6, FC7, FC8, FC9, FC10, FC11, FC12, dan FC13 untuk optimasi obat.

Sampel : *Venlafaxine hydrochloride* pada formulasi FC8 sebagai formulasi optimal yang ditambahkan BaSO<sub>4</sub> untuk studi *in vivo*.

- Instrumen

*Mortar and pestle, 40-mesh screen, oven, single punch tablet compression machine, Monsanto hardness, Roche type friabilator, Whatman filter paper number 41, double beam UV spectrophotometer, USP dissolution testing apparatus II, "PCP Disso v2.08" software,*

*glass vial, rubber band, aluminum foil cap, pan, scanning electron microscopy, scanning electron microscope holder (aluminum sample mount), double side adhesive tape, radiography.*

- Metode Analisis

Tablet *floating venlafaxine hydrochloride* dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan HPMC K4MCR, *carbopol 934P*, laktosa, dan natrium bikarbonat serta dilakukan evaluasi granul dengan parameter evaluasi meliputi *angle of repose, flow rate, bulk density, tapped density*, dan *Carr's index*. Tablet dikompresi menggunakan *single punch tablet compression machine* dan dilakukan karakterisasi tablet *floating* yang meliputi kandungan obat, keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan. Pengujian lainnya seperti *floating lag time, total floating time, in vitro dissolution studies* (dianalisis menggunakan *UV Spectrophotometer*), *mechanism of drug release* (dianalisis dengan persamaan kinetik orde nol, orde satu, *Higuchi*, dan *Korsmeyer-Peppas*), *swelling properties, detachment stress*, topografi permukaan tablet *floating* (dianalisis menggunakan *scanning electron microscopy*), *stability studies, tablet preparation for in vivo studies* (FC8 dengan penggabungan  $\text{BaSO}_4$  dianalisis untuk kekerasan dan sifat mengembang), *in vivo radiographic studies* (memprediksi dan menghubungkan waktu retensi lambung, perilaku

mengambang, dan bentuk sediaan di GIT pada hewan muda dan sehat)

- Hasil Penelitian

Granul tablet matriks dari kode formulasi yang berbeda menunjukkan sudut diam dari  $22,29^\circ \pm 0,85$  menjadi  $37,39^\circ \pm 1,73$  dan laju aliran dari  $0,91 \pm 0,13$  hingga  $1,22 \pm 0,10$  gm / detik dan *Carr's index* ditemukan dalam kisaran 18,13 hingga 26,53. Hasil ini menunjukkan bahwa konsentrasi HPMC K4MCR dan *carbopol* 934PNF meningkat dalam formulasi sudut diam dan *Carr's index*. Rasio obat terhadap polimer memberikan perilaku mengambang yang memuaskan dan pelepasan obat *in vitro* dalam HCl 0,1 N. Hasil penelitian menunjukkan bahwa polimer dengan densitas rendah seperti HPMC K4MCR dan *carbopol* 934PNF mempengaruhi perilaku mengambang tablet *floating venlafaxine hydrochloride*. Pada tahap optimasi, persen kumulatif pelepasan obat untuk optimasi konsentrasi HPMC ditemukan menjadi 97,34%, 97,43%, 94,43%, dan 90,65% dalam 18 jam untuk kode formulasi FC1, FC2, FC3, dan FC4. FC3 menunjukkan pelepasan obat secara *in vitro* dan perilaku *floatation* yang lebih baik. Perilaku pelepasan dan *floatation* yang ditunjukkan oleh FC3 jauh lebih baik daripada FC5, FC6, dan FC7 pada optimasi konsentrasi *carbopol*. Kode formulasi FC8, FC9, dan FC10 untuk optimasi konsentrasi natrium bikarbonat menunjukkan bahwa FC8

dengan natrium bikarbonat (20 mg) dioptimalkan dan dipilih untuk mencapai daya apung *in vitro* yang optimal dengan efek ledakan yang lebih sedikit. Optimasi konsentrasi laktosa dengan kode formulasi FC11, FC12, dan FC13 menunjukkan bahwa laju pelepasan obat berbanding lurus dengan konsentrasi laktosa. Kode formulasi FC8 ditemukan sebagai formulasi terbaik yang menunjukkan pelepasan obat *in vitro* dan perilaku *floatation* yang lebih baik dari FC3. Diameter formulasi FC1 hingga FC13 diketahui pada kisaran  $8,97 \pm 0,01$  hingga  $8,99 \pm 0,03$  dan ketebalan pada kisaran  $3,96 \pm 0,01$  hingga  $3,99 \pm 0,02$ . Variasi bobot ditemukan pada kisaran <5% yang memenuhi spesifikasi farmakope. Kekerasan formulasi yang berbeda ditemukan antara  $6,27 \pm 0,41$  dan  $6,93 \pm 0,52$  kg/cm<sup>2</sup> yang menunjukkan kekuatan mekanik yang baik. Kerapuhan di bawah 1% untuk semua formulasi yang merupakan indikasi ketahanan mekanis tablet yang baik. Kandungan obat bervariasi antara 98,00% dan 99,21% dalam berbagai formulasi dengan standar deviasi rendah. Pada % *swelling index*, formulasi dari FC1 ke FC10 pada 24 jam ditemukan masing-masing antara 136,03 dan 170,99. *Swelling index* meningkat lebih banyak pada kasus *carbopol* dibandingkan dengan HPMC karena *carbopol* memiliki sifat penyerapan air yang sangat baik. Nilai gaya *bioadhesive* ditemukan meningkat secara signifikan karena konsentrasi

*mukoadhesive* polimer HPMC dan *carbopol* meningkat. Gaya *mukoadhesive* pada semua formulasi dalam kisaran 110,42 hingga 167,80 dynes/cm<sup>2</sup>. Nilai gaya detasemen meningkat lebih banyak dalam kasus *carbopol* 934PNF (dari 159,65 menjadi 167,00 dynes/cm<sup>2</sup> untuk formulasi FC6 menjadi FC7) dibandingkan dengan HPMC K4MCR (dari 123,45 menjadi 156,72 dynes/cm<sup>2</sup> untuk formulasi FC1 menjadi FC4), karena *carbopol* sangat *bioadhesive* dibandingkan dengan HPMC. Morfologi permukaan dari formulasi FC8 yang dioptimalkan diperiksa dengan *scanning electron microscopy (SEM)* menunjukkan bahwa obat dilepaskan dari matriks dengan mekanisme difusi. Formula yang dioptimalkan FC8 mengikuti model *Peppas* dengan nilai  $r = 0,9962$ ,  $n = 0,4473$ , dan  $k = 25,2788$ . Formulasi FC8 yang dioptimalkan pada studi stabilitas dimana tablet *floating* diperiksa pada 40°C/75% RH dalam kemasan aluminium foil selama tiga bulan menunjukkan bahwa tablet *floating* dari *venlafaxine hydrochloride* hampir stabil di bawah kondisi penyimpanan selama tiga bulan. Studi *in vitro* dengan tablet *floating* yang mengandung BaSO<sub>4</sub> menunjukkan *floating lag time*  $112 \pm 2,00$  detik, kekerasan  $6,60 \pm 0,03$  kg/cm<sup>2</sup>, dan ketebalan  $3,99 \pm 0,01$  mm. Perilaku intragastrik tablet yang memuat BaSO<sub>4</sub> pada kelinci albino diamati dengan menggunakan teknik *radiographic imaging* yang diambil

setelah 1, 3, dan 6 jam dimana tablet telah berubah posisi di perut sehingga tablet dapat terapung pada cairan lambung.

- Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan : Formulasi FC8 yang dioptimalkan memberikan hasil yang memuaskan untuk berbagai evaluasi fisiokimia untuk tablet seperti kekerasan, variasi bobot, *floating lag time*, dan keseragaman kandungan. Studi disolusi *in vitro* dari formulasi yang dioptimalkan FC8 menunjukkan pelepasan berkelanjutan selama 18 jam, diikuti oleh *Fickian diffusion*, dan studi *in vivo* menunjukkan peningkatan waktu tinggal lambung. Semua hasil ini juga menunjukkan bahwa jumlah zat *floating* yang rendah dan jumlah polimer hidrofilik yang tinggi mendukung pelepasan berkelanjutan dari *venlafaxine hydrochloride* dari formulasi tablet *floating gastroretentive*.

Saran : Studi klinis lebih lanjut diperlukan dalam menilai kegunaan sistem ini untuk pasien yang menderita depresi.

Formulasi artikel ketiga dapat dilihat pada tabel 3.3, 3.4, 3.5 dan 3.6.

**Tabel 3.3 Formulasi untuk Optimasi Obat : HPMC K4MCR**

Bahan (dalam mg)	Kode formulasi (FC)			
	FC1	FC2	FC3	FC4
<i>Venlafaxine hydrochloride</i>	42,43	42,43	42,43	42,43
HPMC K4MCR	130	135	140	145
<i>Carbopol 934 PNF</i>	15	15	15	15
Natrium bikarbonat	15	15	15	15
Laktosa	30	30	30	30
Magnesium Stearat	2,57	2,57	2,57	2,57
<i>Tablet Wt. (mg)</i>	235	240	245	250

**Tabel 3.4 Formulasi untuk Optimasi Obat : Carbopol 934PNF**

Bahan (dalam mg)	Kode formulasi (FC)			
	FC3	FC5	FC6	FC7
<i>Venlafaxine hydrochloride</i>	42,43	42,43	42,43	42,43
HPMC K4MCR	140	140	140	140
<i>Carbopol 934 PNF</i>	15	20	20	25
Natrium bikarbonat	15	15	15	15
Laktosa	30	30	30	30
Magnesium Stearat	2,57	2,57	2,57	2,57
<i>Tablet Wt. (mg)</i>	245	240	250	255

**Tabel 3.5 Formulasi untuk Optimasi Obat : Sodium Bikarbonat**

Bahan (dalam mg)	Kode formulasi (FC)			
	FC3	FC8	FC9	FC10
<i>Venlafaxine hydrochloride</i>	42,43	42,43	42,43	42,43
HPMC K4MCR	140	140	140	140
<i>Carbopol 934 PNF</i>	15	15	15	15
Natrium bikarbonat	15	20	25	30
Laktosa	30	30	30	30
Magnesium Stearat	2,57	2,57	2,57	2,57
<i>Tablet Wt. (mg)</i>	245	250	255	260

**Tabel 3.6 Formulasi untuk Optimasi Obat : Rasio Laktosa**

Bahan (dalam mg)	Kode formulasi (FC)			
	FC8	FC11	FC12	FC13
<i>Venlafaxine hydrochloride</i>	42,43	42,43	42,43	42,43
HPMC K4MCR	140	140	140	140
<i>Carbopol 934 PNF</i>	15	15	15	15
Natrium bikarbonat	20	20	20	20
Laktosa	30	20	40	50
Magnesium Stearat	2,57	2,57	2,57	2,57
<i>Tablet Wt. (mg)</i>	250	240	260	270

## d. Artikel Keempat

Judul Artikel : *Development and evaluation of glibenclamide floating tablet with optimum release*

Nama Artikel : *Journal of Drug Delivery Science and Technology*

Penerbit : *Department of Pharmaceutical Technology, College of Pharmacy, University of Tanta, Tanta, Egypt*

Volume & Halaman : 27, 28-36

Tahun Terbit : 2015

Penulis Artikel : Ebtessam A. Essa, Fatma E. Elkotb, Esmat E. Zin Eldin, Gamal M. El Maghraby

#### ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Meningkatkan laju disolusi *glibenclamide* dengan teknik dispersi padat (SD), dengan formulasi optimal dikembangkan sebagai tablet *floating*.

#### Metode Penelitian

- Desain : Eksperimental

- Populasi & Sampel

Populasi : Formulasi tablet *floating glibenclamide* dalam bentuk dispersi padat, campuran fisik dengan natrium bikarbonat atau sebagai bentuk murni bukan olahan dan dibuat dengan teknik granulasi basah.

Sampel : *Glibenclamide* sebagai zat aktif pada tablet *floating*

- Instrumen

Alat spektrofotometri (*Thermo, Evo300pc*), 800 mm sieve, mortar and pestle, bottle, differential scanning calorimetry (DSC), aluminum pans, Shimadzu crimper, TA-60WS thermal analysis software, FTIR spectrophotometer, hydraulic press, 1.25 mm sieve, conventional hot air oven, single punch tablet machine, varian friabilator, membrane filter, Copley scientific hardness tester, beaker, USP type II dissolution apparatus, Whatman membrane filter

- Metode Analisis

*Determination of glibenclamide by UV visible spectrophotometric method* (pengukuran glibenclamide secara spektrofotometri) dilanjutkan dengan *preparation of solid dispersion of glibenclamide* dimana glibenclamide dan natrium bikarbonat (jika ada) didispersikan ke dalam polimer cair dengan pencampuran terus menerus menggunakan metode fusi. *Preparation of physical mixture* yaitu pencampuran kering geometris obat dan natrium bikarbonat (1: 2 b/b) dibantu dengan *mortar and pestle*. Pada *drug content*, sampel SD dan campuran fisik dilarutkan dalam asetonitril kemudian dilanjutkan dengan pengujian secara spektrofotometri. Karakteristik fisik solid dispersi meliputi *differential scanning calorimetry* (analisis data dengan *TA-60WS thermal analysis software*) dan *Fourier-Transform*

*infrared spectroscopy* (SD terner direkam menggunakan spektrofotometer FTIR). *Preparation of floating tablets of glibenclamide* dilakukan dengan teknik granulasi basah, dilanjutkan dengan *evaluation of glibenclamide floating tablets* yang meliputi uji variasi bobot USP, uji kerapuhan tablet, uji kandungan obat, uji keseragaman kandungan, uji kekerasan tablet, *determination of swelling index*, dan *in vitro buoyancy studies*. Pada *in vitro dissolution studies*, laju pelepasan *glibenclamide* dari SD dan tablet *floating* ditentukan dengan menggunakan *USP type II dissolution apparatus*.

- Hasil Penelitian

Pada *characterization of solid dispersion*, kandungan obat dari SD yang disiapkan berada dalam kisaran yang dapat diterima yaitu pada 98 - 101% b/b. *Solid state characterization* memberi hasil termogram SD terner dengan puncak pada 56,74°C karena transisi leleh poloxamer, puncak kecil pada 162°C untuk obat dan puncak luas pada 190°C untuk dekomposisi bikarbonat. Studi inframerah menunjukkan puncak karakteristik obat dan polimer dimana tidak adanya interaksi antara obat dan polimer.

Pada *In vitro drug dissolution from SDs*, menunjukkan efek sinergis antara poloxamer dan natrium bikarbonat yang dapat meningkatkan laju disolusi obat dengan mekanisme yang berbeda.

Pada *characterization of the floating tablets*, kekerasan tablet berada pada kisaran 6,8-7,66 kP (0,83% - 0,86%) dan masuk kisaran USP. Nilai kandungan obat adalah 98%, 99%, 98%, 97,8%, 100%, 101% untuk F1, F2, F3, F4, F5 dan tablet kontrol. Keseragaman kandungan berada pada kisaran 98,55% - 100%. Semua formulasi tablet menunjukkan sifat aliran yang baik serta kualitas yang dapat diterima.

Pada *optimization of floating properties*, formulasi pertama (F1), yang menggunakan HPMC K4M menunjukkan *floating lag time* yang sangat singkat pada tablet (30 detik) dengan *floating time* 15 jam, F2 (HPMC K15M) menunjukkan *floating lag time* lebih lama (65,7 detik) dengan *floating time* lebih pendek (11,33 jam) dibandingkan F1, F3 (*cabopol*) menunjukkan *floating lag time* menengah (40 detik) dengan *floating time* yang lebih lama (22,7 jam). F3 ditetapkan sebagai formulasi yang optimal dengan memperhatikan kemampuan mengambang. Formulasi keempat (F4) dibuat menggunakan *floating matrix* yang sama dengan F3 tetapi obat dimasukkan dalam bentuk SD 1:1 dengan poloxamer, F5 juga disiapkan dengan obat yang dimasukkan sebagai campuran fisik 1:2 dengan natrium bikarbonat dan tablet kontrol yang mengandung obat murni pada *floating matrix* yang optimum.

Pada *swelling index studies*, menunjukkan kemampuan *swelling* sangat

baik untuk F1 (HPMC K4M) sebagai matriks mengambang, F2 (HPMC K15M) yang lebih kental menghasilkan pembengkakan yang buruk, dan penggabungan HPMC K4M dengan HPMC K15M dengan adanya *carbopol* menghasilkan F3 yang menunjukkan pola *swelling* yang sangat baik. Pola *swelling* yang sama pada formulasi F4, F5 dan tablet kontrol menggunakan matriks polimer mengambang yang sama dan menghasilkan laju pembengkakan yang cepat.

Pada *drug release from floating tablets*, F1 mengandung HPMC K4M memberikan laju pelepasan obat tercepat dibandingkan dengan formulasi lain yang melepaskan sekitar 55% dari potensinya dalam 4 jam pertama dengan lebih dari 77% obat dilepaskan dalam 5 jam. F2 (HPMC K15M) menghasilkan tingkat pelepasan yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan F1 karena efisiensi pelepasan yang secara signifikan lebih rendah ( $P < 0,05$ ). F3 dikembangkan dengan kombinasi konsentrasi yang lebih rendah dari HPMC K4M dan HPMC K15M dengan memasukkan *carbopol*. Formulasi ini melepaskan obat pada kecepatan menengah antara F1 dan F2, mengandung kurang dari 20% obat setelah 10 jam dan efisiensi pelepasannya adalah 8,3%. Obat dengan poloxamer (F4) menghasilkan peningkatan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) dalam tingkat pelepasan dan efisiensi pelepasan dibandingkan dengan tablet kontrol. Sedangkan, obat dalam bentuk campuran fisik

dengan natrium bikarbonat (F5) menghasilkan pola pelepasan yang sebanding dengan yang diperoleh pada kasus F4, yang mengandung sistem SD biner.

Pada *kinetic modeling of drug release from different formulations*, kinetika pelepasan obat ditentukan dengan menyesuaikan profil pelepasan ke model difusi orde-nol, orde pertama, dan *Higuchi*. Semua formula menunjukkan kecocokan dengan kinetika orde nol.

#### - Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan : Formulasi dispersi padat terner dapat meningkatkan laju disolusi *glibenclamide* di lingkungan lambung karena memungkinkan kontrol yang lebih baik atas laju pelepasan obat dari tablet *floating gastroretentive*. Penggabungan natrium bikarbonat dalam komponen dispersi padat memberikan fungsi ganda untuk meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan difusi dan untuk membebaskan karbon dioksida yang membantu dalam proses mengambang

Saran : Penggunaan polimer dan obat yang berbeda dapat digunakan pada penelitian ini. Studi *in vivo* juga dapat dilakukan untuk pengembangan dalam penelitian ini.

Formulasi artikel keempat dapat dilihat pada tabel 3.7

**Tabel 3.7** Komposisi Berbeda Tablet *Floating*

Bahan-bahan	Jumlah per tablet (mg)					Tablet kontrol
	F1	F2	F3	F4	F5	
Obat atau SD <sup>a</sup> atau ph.mix <sup>b</sup>	40 (SD D)	40 (SD D)	40 (SD D)	20 (SD A)	30 (ph.mix <sup>b</sup> )	10 (obat)
HPMC K4	205	-	51,25	51,25	51,25	51,25
HPMC K15	-	205	102,5	102,5	102,5	102,5
<i>Carbopol</i>	-	-	51,25	51,25	51,25	51,25
PVP K40	15	15	15	15	15	15
MCC	124	124	124	124	124	124
Talk	4	4	4	4	4	4
Mg. Stearat	8	8	8	8	8	8
Aerosil	4	4	4	4	4	4
Berat keseluruhan	400	400	400	400	400	400
Sudut istirahat	21,6	21,13	21,88	21,85	21,87	21,84
Pelepasan efisiensi	66,9 (±0,24)	32,39 (±0,62)	59,51 (±0,62)	28,48 (±0,55)	20,02 (±0,97)	8,31 (±0,79)

SD A : dispersi padat mengandung *glibenclamide*, poloxamer (1:1 b/b), SD D : dispersi padat mengandung *glibenclamide*, poloxamer dan natrium bikarbonat (1:1:2 w/w), ph.mix<sup>b</sup> : campuran fisik masing-masing dari *glibenclamide* dan natrium bikarbonat (1:2 b/b), nilai diantara tanda kurung : simpangan baku (n=3)

e. Artikel Kelima

Judul Artikel : Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung - *Mucoadhesive* Glimepirid dengan Kombinasi Polimer Karbopol dan HPMC K4M (*Optimization and Formulation Floating - Mucoadhesive Glimepiride Tablet with Combination Carbopol and HPMC K4M*)

Nama Artikel : e-Jurnal Pustaka Kesehatan

Penerbit : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Volume & Halaman : Volume 2 (No. 3), Halaman 409 – 415

Tahun Terbit : 2014

Penulis Artikel : Hery Diar Febryanto, Lusia Oktora Ruma  
Kumala Sari, Eka Deddy Irawan

#### ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Mengetahui pengaruh dari kombinasi polimer *carbopol* dan HPMC K4M terhadap respon *floating duration time*, *floating lag time*, *mucoadhesive* dan DE, serta formula optimum dari respon yang optimal.

#### Metode Penelitian

- Desain : Eksperimental

- Populasi & Sampel

Populasi : Tablet *floating-mucoadhesive* glimepirid menggunakan desain faktorial dengan bahan glimepirid, *carbopol*, HPMC K4M, natrium bikarbonat, magnesium stearat, dan avicel yang dicampur menjadi serbuk homogen lalu dikompresi langsung dengan mesin pencetak tablet *single punch*

Sampel : Jumlah HPMC K4M (10 mg aras rendah, 50 mg aras tinggi) dan *carbopol* (15 mg aras rendah, 70 mg aras tinggi)

- Instrumen

Mesin pencetak tablet *single punch* (DTP), labu ukur 100 ml, spektrofotometer UV-Vis, pipet 1 ml, beker gelas 100 ml, alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*), *texture exponent software*, peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm), program *Design Expert 7.1.6, overlay plot*

- Metode Analisis

Pembuatan tablet glimepirid menggunakan desain faktorial dengan bahan glimepirid, *carbopol*, HPMC K4M, natrium bikarbonat, magnesium stearat, dan avicel yang dicampur menjadi serbuk homogen dan dikompresi langsung dengan mesin pencetak tablet *single punch*. Pengujian keseragaman kandungan (n=5) dilakukan dengan cara ditimbang berat 10 tablet satu per satu, tentukan bobot rata-ratanya. Digerus dan ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan metanol. Larutan dibuat hingga diperoleh konsentrasi 0,15 ppm kemudian diukur serapan dan kadar glimepirid. Pengukuran daya mengapung tablet untuk *floating lag time* dan *floating duration time* dilakukan secara visual. Pengujian daya *mucoadhesive* dilakukan dengan alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*) dan menentukan kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *texture exponent software*. Pengujian pelepasan bahan aktif (glimepirid) dari tablet (n=6), ditentukan dengan uji disolusi

secara *in vitro* menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm). Hasil dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan *Higuchi*. Analisis desain faktorial menggunakan rumus dan dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *Design Expert 7.1.6*.

- Hasil Penelitian

Semua formula mempunyai sifat alir yang buruk yakni  $< 10$  g/detik akibat penambahan sifat adhesi dan kohesi serbuk dan kekuatan elektrostatis partikel kecil. Keseragaman bobot obat ditunjukkan dengan nilai CV  $< 5\%$ . Seluruh formula memiliki nilai CV  $< 5\%$  dan dinyatakan seragam.

Kekerasan tablet lepas lambat pada seluruh formula berada pada 10 - 20 kg. Nilai kerapuhan masuk dalam persyaratan untuk seluruh formula yakni kurang dari 1%. Tablet glimepirid tidak memenuhi persyaratan kadar yang diatur oleh USP30 pada seluruh formula karena tablet memiliki sifat alir yang buruk.

Deretan waktu yang diberikan tablet agar dapat terapung ialah formula 1  $>$  formula 2  $>$  formula 3  $>$  formula 4. Seluruh formula dapat terapung selama 12 jam. Daya *mucoadhesive* formula 4  $>$  formula 3  $>$  formula 2  $>$  formula 1. HPMC K4M memiliki peranan yang lebih

dalam peningkatan daya *mucoadhesive* daripada *carbopol*.

Pelepasan glimepirid pada grafik memberikan hasil yang naik turun karena proses penggabungan bahan dan sifat alir tablet yang buruk. Nilai  $DE_{720}$  pada F3 dengan HPMC K4M aras tinggi lebih besar dibandingkan F2 dengan *carbopol* aras tinggi.

Kinetika pelepasan obat pada semua formula menunjukkan bahwa nilai  $r$  kinetika *Higuchi* lebih besar daripada kinetika orde nol dan satu sehingga pelepasan obat pada F1, F2, F3 dan F4 dipengaruhi mekanisme kinetika *Higuchi*.

*Overlay plot* dapat menampilkan formula optimum dimana area berwarna kuning adalah daerah optimum. Daerah optimum diperoleh pada kombinasi komposisi jumlah *carbopol* 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg

#### - Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan : Polimer yang berpengaruh terhadap *floating lag time* dan *mucoadhesive* adalah HPMC K4M. Semua formula memberikan respon mengapung selama 12 jam dan DE negatif yang berarti bahwa kombinasi keduanya dapat menurunkan DE tablet. Daerah optimum diperoleh yaitu jumlah *carbopol* 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg.

Saran : Penelitian selanjutnya dapat menutupi sifat alir yang buruk dan

menggunakan proses granulasi. Penelitian dapat dikembangkan ke arah *in vivo* dari formula optimum yang telah diperoleh untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetiknya.

Formulasi dari artikel kelima dapat dilihat pada tabel 3.8.

**Tabel 3.8 Susunan Formula**

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