

**FORMULASI DAN EVALUASI MATRIKS *PATCH*
TRANSDERMAL GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN *HYDROXY*
PROPYL METHYL CELLULOSE (HPMC) K15M SEBAGAI
POLIMER**

SKRIPSI



Oleh:

NUR INTAN WIDYA KEMALA

12613167

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JUNI 2016**

**FORMULASI DAN EVALUASI MATRIKS *PATCH* TRANSDERMAL
GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN *HYDROXY PROPYL METHYL
CELLULOSE* (HPMC) K15M SEBAGAI POLIMER**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Oleh:

NUR INTAN WIDYA KEMALA

12613167

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JUNI 2016**

SKRIPSI

**FORMULASI DAN EVALUASI MATRIKS *PATCH* TRANSDERMAL
GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN *HYDROXY PROPYL METHYL
CELLULOSE* (HPMC) K15M SEBAGAI POLIMER**

Yang diajukan oleh:

NUR INTAN WIDYA KEMALA

12613167



Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Oktavia Indrati, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Ari Wibowo, M.Sc., Apt.

SKRIPSI

**FORMULASI DAN EVALUASI MATRIKS *PATCH* TRANSDERMAL
GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN *HYDROXY PROPYL METHYL
CELLULOSE (HPMC) K15M* SEBAGAI POLIMER**

Oleh :

NUR INTAN WIDYA KEMALA

12613167

Telah lolos uji etik penelitian

dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 10 Juni 2016

Ketua Penguji : Oktavia Indrati, M.Sc., Apt. (.....)

Anggota Penguji : 1. Ari Wibowo, M.Sc., Apt. (.....)

2. Bambang Hernawan N., M.Sc., Apt. (.....)

3. Aris Perdana Kusuma, M.Sc., Apt. (.....)

Mengetahui,
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



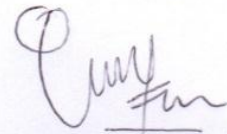
Drs. Aliywar, M.Sc., Ph.D

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juni 2016

Penulis,



Nur Intan Widya Kemala



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas limpahan berkat, rahmat serta karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“FORMULASI DAN EVALUASI MATRIKS *PATCH* TRANSDERMAL GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN *HYDROXY PROPYL METHYL CELLULOSE* (HPMC) K15M SEBAGAI POLIMER”** ini.

Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi, Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan hingga pada penyusunan skripsi ini, akan sangat sulit bagi saya untuk dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Oktavia Indrati, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Ari Wibowo, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan ide, bimbingan, kritik, dan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini
2. Bapak Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Fakultas MIPA UII, Bapak Pinus Jumaryatno, M.Si., Ph.D., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi dan Ibu Endang Sulistyowati Ningsih, M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas segala kemudahan yang telah diberikan selama menempuh studi di Fakultas MIPA UII
3. Bapak Hartanto selaku laboran Laboratorium Teknologi Farmasi, Bapak Kuswandi dan Bapak Bibit Cahya Karunia selaku laboran Laboratorium Kimia Farmasi, yang telah membantu jalannya penelitian
4. Seluruh dosen, laboran, dan karyawan Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, UII
5. Teman seperjuangan dalam penyusunan skripsi ini Eva Devia dan Nanda Selatyasari, serta sahabat-sahabatku Wulan Octantya, Pandan Panggalih, dan Adina, yang telah berbagi ilmu, memberikan dukungan dan do'anya
6. Teman-teman farmasi angkatan 2012, terima kasih atas kebersamaan dan semangatnya

7. Segenap pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh sebab itu saya mengharapkan kritik dan saran dari para pembaca demi kemajuan penulisan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

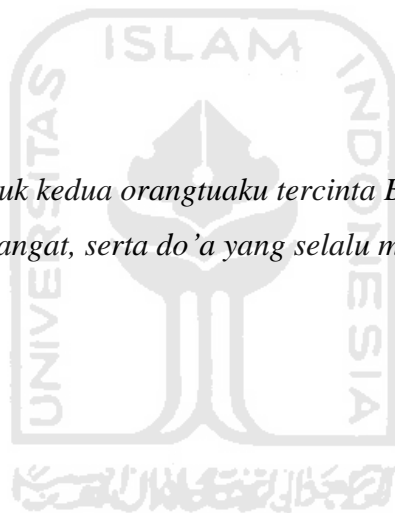
Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Juni 2016

Penulis



Karya ini kupersembahkan untuk kedua orangtuaku tercinta Bapak Seti Widodo dan Ibu Suyati, atas kasih sayang, semangat, serta do'a yang selalu menyertai setiap langkahku



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II	
STUDI PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan Pustaka	4
2.1.1. Glibenklamid	4
2.1.2. Kulit	5
2.1.3. Sistem penghantaran obat secara transdermal	8
2.1.4. Sediaan <i>patch</i>	11
2.1.5. Polimer	14
2.1.6. Monografi bahan	15
2.2. Landasan Teori	17

2.3. Hipotesis	18
----------------------	----

BAB III

METODE PENELITIAN	19
--------------------------------	-----------

3.1. Bahan dan Alat.....	19
3.1.1. Bahan.....	19
3.1.2. Alat	19
3.2. Cara Penelitian.....	19
3.2.1. Sistematika kerja penelitian	19
3.2.2. Rancangan formula matriks <i>patch</i> glibenklamid	19
3.2.3. Formulasi matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid.....	21
3.2.4. Evaluasi matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid	21
3.3. Analisis Hasil.....	25

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
----------------------------------	-----------

4.1. Pemeriksaan Sifat Fisik Matriks <i>Patch</i>	26
4.1.1. Uji organoleptis	26
4.1.2. Uji keseragaman bobot	28
4.1.3. Uji ketebalan	29
4.1.4. Uji pH	30
4.1.5. Uji <i>folding endurance</i>	31
4.1.6. Uji <i>moisture content</i>	32
4.2. Penetapan Keseragaman Kadar Zat Aktif	33
4.2.1. Linieritas	33
4.2.2. Akurasi.....	34
4.2.3. Presisi.....	35
4.2.4. Batas deteksi dan batas kuantitasi (LoD dan LoQ).....	35
4.2.5. Penetapan keseragaman kadar zat aktif	36
4.3. Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	36

4.3.1. Linieritas	37
4.3.2. Batas deteksi dan batas kuantitasi (LoD dan LoQ).....	37
4.3.3. Penetrasi glibenklamid secara <i>in vitro</i>	38

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
----------------------------------	-----------

5.1. Kesimpulan.....	41
----------------------	----

5.2. Saran.....	41
-----------------	----

DAFTAR PUSTAKA.....	42
----------------------------	-----------

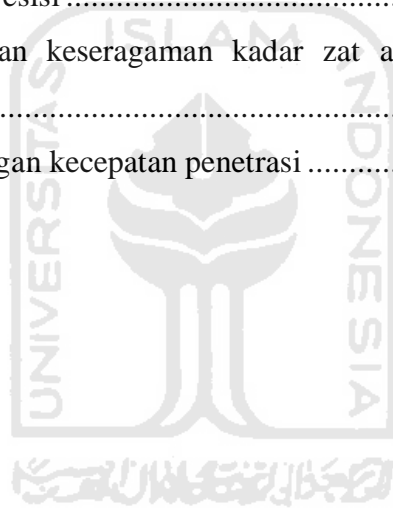


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur molekul glibenklamid.....	4
Gambar 2.2. Struktur anatomi dan fisiologi kulit.....	7
Gambar 2.3. Jalur penetrasi obat di kulit.....	10
Gambar 2.4. <i>Single layer drug</i>	12
Gambar 2.5. <i>Multi layer drug</i>	13
Gambar 2.6. <i>Matrix system</i>	13
Gambar 2.7. <i>Microreservoir system</i>	13
Gambar 2.8. Struktur molekul HPMC.....	15
Gambar 2.9. Struktur molekul propilenglikol.....	16
Gambar 2.10. Struktur molekul PEG 400.....	16
Gambar 2.11. Struktur molekul metanol.....	17
Gambar 2.12. Struktur molekul gliserin.....	17
Gambar 3.1. Sistematika kerja penelitian.....	20
Gambar 4.1. Matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid.....	27
Gambar 4.2. Grafik linieritas kurva baku glibenklamid dengan pelarut metanol.....	34
Gambar 4.3. Grafik linieritas kurva baku glibenklamid dengan pelarut metanol dan <i>buffer</i> fosfat.....	37
Gambar 4.4. Grafik jumlah kumulatif rata-rata penetrasi glibenklamid.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Formula matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid	21
Tabel 4.1. Hasil uji sifat fisik matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid	26
Tabel 4.2. Hasil uji organoleptis matriks <i>patch</i> transdermal glibenklamid	27
Tabel 4.3. Hasil uji keseragaman bobot <i>patch</i> glibenklamid	28
Tabel 4.4. Hasil uji ketebalan <i>patch</i> glibenklamid	30
Tabel 4.5. Hasil uji pH <i>patch</i> glibenklamid	31
Tabel 4.6. Hasil uji <i>folding endurance</i> matriks <i>patch</i> glibenklamid	32
Tabel 4.7. Hasil uji <i>moisture content</i> matriks <i>patch</i> glibenklamid.....	33
Tabel 4.8. Hasil analisis persen <i>recovery</i>	34
Tabel 4.9. Hasil analisis presisi	35
Tabel 4.10. Hasil penetapan keseragaman kadar zat aktif matriks <i>patch</i> glibenklamid.....	36
Tabel 4.11. Hasil perhitungan kecepatan penetrasi	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil uji keseragaman bobot.....	45
Lampiran 2. Hasil uji ketebalan.....	46
Lampiran 3. Hasil uji pH.....	47
Lampiran 4. Hasil uji <i>moisture content</i>	48
Lampiran 5. Sertifikat analisis glibenklamid	49
Lampiran 6. Sertifikat analisis HPMC K15M.....	50
Lampiran 7. Sertifikat analisis metanol	51
Lampiran 8. Sertifikat analisis PEG 400.....	52
Lampiran 9. Sertifikat analisis gliserin	53
Lampiran 10. Sertifikat analisis propilenglikol.....	54
Lampiran 11.... Hasil <i>scanning</i> panjang gelombang maksimum glibenklamid dalam pelarut metanol	55
Lampiran 12. Kurva baku glibenklamid dalam pelarut metanol.....	56
Lampiran 13.... Hasil <i>scanning</i> panjang gelombang maksimum <i>patch</i> blanko dalam pelarut metanol	57
Lampiran 14. Hasil analisis <i>patch</i> blanko dalam pelarut metanol.....	58
Lampiran 15. Hasil analisis akurasi	59
Lampiran 16. Hasil perhitungan persen <i>recovery</i>	60
Lampiran 17. Hasil analisis presisi	61
Lampiran 18. Hasil perhitungan presisi	62
Lampiran 19. Hasil analisis keseragaman kadar zat aktif FI.....	63
Lampiran 20. Hasil analisis keseragaman kadar zat aktif FII	64
Lampiran 21. Hasil analisis keseragaman kadar zat aktif FIII	65
Lampiran 22. Hasil uji keseragaman kadar zat aktif	66
Lampiran 23. Contoh perhitungan keseragaman kadar zat aktif dari FI replikasi 1	67
Lampiran 24. Hasil <i>scanning</i> panjang gelombang maksimum glibenklamid dalam pelarut <i>buffer</i> fosfat pH 7,4	68
Lampiran 25. Kurva baku glibenklamid dalam pelarut <i>buffer</i> fosfat pH 7,4... ..	69
Lampiran 26. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 1	70

Lampiran 27. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 1	71
Lampiran 28. Contoh perhitungan keseragaman kadar zat aktif dari FI replikasi 1	72
Lampiran 29. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 2	73
Lampiran 30. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 2	74
Lampiran 31. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 3	75
Lampiran 32. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FI replikasi 3	76
Lampiran 33. Grafik hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FI	77
Lampiran 34. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 1	78
Lampiran 35. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 1	79
Lampiran 36. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 2	80
Lampiran 37. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 2	81
Lampiran 38. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 3	82
Lampiran 39. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FII replikasi 3	83
Lampiran 40. Grafik hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FII	84
Lampiran 41. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 1	85
Lampiran 42. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 1	86
Lampiran 43. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 2	87
Lampiran 44. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 2	88
Lampiran 45. Hasil analisis penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 3	89
Lampiran 46. Hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FIII replikasi 3	90
Lampiran 47. Grafik hasil uji penetrasi <i>in vitro</i> FIII	91
Lampiran 48. Hasil rata-rata uji penetrasi <i>in vitro</i> FI	92
Lampiran 49. Hasil rata-rata uji penetrasi <i>in vitro</i> FII	93
Lampiran 50. Hasil rata-rata uji penetrasi <i>in vitro</i> FIII	94
Lampiran 51. Grafik kecepatan penetrasi FI	95
Lampiran 52. Grafik kecepatan penetrasi FII	96
Lampiran 53. Grafik kecepatan penetrasi FIII	97
Lampiran 54. Hasil perhitungan kecepatan penetrasi rata-rata	98
Lampiran 55. Gambar alat	99

**Formulasi dan Evaluasi Matriks *Patch* Transdermal Glibenklamid
Menggunakan *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) K15M Sebagai
Polimer**

**Nur Intan Widya Kemala
Prodi Farmasi**

INTISARI

Patch transdermal merupakan sistem yang menghantarkan zat aktif obat melalui kulit. Polimer adalah komponen mendasar dari *patch* transdermal yang mengontrol penghantaran pada sistem. Polimer HPMC dapat membentuk film yang jernih, mudah terhidrasi, dan memiliki daya mengembang matriks yang baik sehingga meningkatkan pelepasan obat secara cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh HPMC K15M sebagai polimer tunggal terhadap karakteristik fisik, kimia dan daya penetrasi matriks *patch* transdermal glibenklamid. Pembuatan matriks *patch* dilakukan dengan metode *solvent casting* menggunakan propilenglikol sebagai *penetration enhancer* dengan variasi konsentrasi HPMC K15M sebagai polimer, yaitu FI: 1,5%, FII: 2%, dan FIII: 2,5%. Matriks *patch* dievaluasi meliputi uji sifat fisik yaitu uji keseragaman bobot, ketebalan, *folding endurance*, pH, kandungan kelembaban (*moisture content*), dan uji keseragaman kadar zat aktif, serta uji penetrasi secara *in vitro*. Sifat fisik matriks *patch* yang dihasilkan FI, FII, dan FIII yaitu seragam, berwarna agak putih, halus, kuat dan elastis. Kandungan obat terbesar terdapat pada FII yaitu sebesar 95,68%. Didapatkan hasil jumlah kumulatif rata-rata obat yang terpenetrasi paling besar pada FIII yaitu pada jam ke-8 sebesar 1293,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan dengan kecepatan penetrasi (*fluks*) sebesar 194,20 ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$). Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa matriks *patch* transdermal glibenklamid dengan HPMC K15M sebagai polimer tunggal memiliki sifat fisik yang baik dan peningkatan konsentrasi polimer HPMC K15M sebanding dengan kemampuan penetrasi obat melewati membran dan kecepatan penetrasi (*fluks*).

Kata kunci : HPMC K15M, *patch*, glibenklamid, polimer, propilenglikol

**Formulation and Evaluation Of Glibenclamide Matrix Transdermal Patch
Using Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) K15M As Polymer**

**Nur Intan Widya Kemala
Department of Pharmacy**

ABSTRACT

Transdermal patch is a system which deliver active ingredient of the drug by skin. Polymer is a backbone component of transdermal patch to control the delivery of the system. HPMC polymers can form a film that is clear, easily hydrated, and has a good matrix expands, thus increasing rapid drug release. The purpose of this study is to identify the effect of HPMC K15M as a single polymer to the physical and chemical characteristics and the penetration ability of glibenclamide matrix transdermal patch. Solvent casting methods using propylenyglycol as the penetration enhancer with variations of HPMC K15M concentration as a single polymer, that is FI: 1,5%, FII: 2%, and FIII: 2,5%, is applied to conduct the production process of matrix patch. Matrix patches are evaluated include physical properties that was weight uniformity, thickness, folding endurance, pH, moisture content, and active substances uniformity test, as well as the in vitro penetration test. Physical properties obtained from the patch of FI, FII, and FIII were uniform, whitish, soft, strong and elastic. The highest drug content was found in FII that was 95,68%. The highest average cumulative drug amount was found in FIII in eighth hour that was 1293,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and the flux was 194,20 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$). The conclusion from this research was glibenclamide transdermal patch with HPMC K15M as single polymer has good physical properties and the increase of the penetration ability of the drug pass the membrane and the flux is proportional.

Key word : HPMC K15M, patch, glibenclamide, polymer, propyleneglycol

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Sistem penghantaran obat transdermal dapat meningkatkan administrasi obat melalui kulit baik untuk pemberian secara topikal maupun sistemik. Kulit sebagai tempat pemberian secara transdermal memiliki banyak keuntungan dibandingkan rute pemberian obat yang lain. Diantaranya kemampuan menghindari masalah iritasi lambung dan kecepatan pengosongan lambung, menghindari metabolisme lintas pertama di hepar yang dapat mengurangi bioavailabilitas obat, mengurangi resiko efek samping sistemik dengan meminimalkan konsentrasi plasma dibandingkan terapi oral, memberikan pelepasan obat yang terkontrol, mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma, dan menghindari rasa sakit yang berkaitan dengan injeksi⁽¹⁾.

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang membutuhkan terapi mandiri jangka panjang dan pengobatan secara kontinyu untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi resiko masalah kesehatan kronis lain yang berkaitan. Survei riset kesehatan yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2007 dengan 24.417 partisipan yang tinggal di daerah perkotaan di seluruh Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi diabetes di Indonesia adalah sekitar 6%. Oleh karena itu, Indonesia menjadi negara dengan penderita diabetes terbesar ketujuh di dunia⁽²⁾.

Glibenklamid termasuk anti diabetes golongan sulfonilurea generasi kedua yang memiliki durasi aksi hingga 24 jam. Obat ini bekerja dengan cara berikatan dengan protein reseptor (umumnya mengacu pada reseptor SU) pada sel β pankreas, menghasilkan penutupan kanal ATP kalium (K_{ATP}) yang memacu depolarisasi membran dan influks kalsium melalui kanal voltase, yang kemudian memacu sekresi insulin. Efek samping paling umum dari sulfonilurea adalah hipoglikemi⁽³⁾.

Sistem penghantaran transdermal glibenklamid menghasilkan pelepasan obat yang lambat dan kontinyu pada dosis yang diharapkan ke sirkulasi sistemik menghindari metabolisme sehingga dapat meningkatkan kemampuan kontrol

glikemi. *Half-life* plasma yang panjang mengindikasikan bahwa obat berada di dalam tubuh lebih lama. Selain itu juga memiliki bioavailabilitas yang lebih baik. Dari tes toleransi glukosa, *patch* transdermal glibenklamid secara efektif menjaga pada level normoglikemi dibandingkan sediaan oral yang mana dapat menyebabkan hipoglikemi⁽⁴⁾.

Polimer adalah komponen mendasar dari *patch* transdermal. HPMC (*hydroxy propyl methyl cellulose*) adalah polimer semisintetis, biokompatibel dan viskoelastis yang digunakan sebagai eksipien dan komponen yang mengontrol penghantaran pada sistem penghantaran transdermal obat⁽⁵⁾.

HPMC adalah polimer hidrofilik yang biasa digunakan dalam sediaan *sustained-release*. Polimer HPMC dapat membentuk film yang jernih, mudah terhidrasi, dan memiliki daya mengembang matriks yang baik sehingga meningkatkan pelepasan obat secara cepat^(6,7).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan formulasi dan evaluasi sediaan *patch* transdermal glibenklamid menggunakan kombinasi polimer HPMC dan PVP (*poly vinyl pyrolidon*), maupun HPMC sebagai polimer tunggal dengan IPM (*isopropyl myristat*) sebagai *penetration enhancer*. Hasil dari kedua penelitian tersebut menunjukkan nilai persentase permeasi obat yang tidak jauh berbeda^(4,8).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk membuat formulasi matriks *patch* transdermal glibenklamid menggunakan HPMC K15M sebagai polimer tunggal dengan *penetration enhancer* yang berbeda dari penelitian sebelumnya yaitu propilenglikol, beserta evaluasinya.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh HPMC K15M sebagai polimer terhadap karakteristik fisik dan kimia sediaan matriks *patch* transdermal glibenklamid ?
- 1.2.2. Bagaimana pengaruh HPMC K15M sebagai polimer terhadap daya penetrasi matriks *patch* transdermal glibenklamid ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

- 1.3.1. Mengetahui pengaruh HPMC K15M sebagai polimer terhadap karakteristik fisik dan kimia sediaan matriks *patch* transdermal glibenklamid
- 1.3.2. Mengetahui pengaruh HPMC K15M sebagai polimer terhadap daya penetrasi matriks *patch* transdermal glibenklamid.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

- 1.4.1. Bagi peneliti, formulasi dan evaluasi matriks *patch* transdermal glibenklamid menggunakan HPMC K15M sebagai polimer dapat menambah khasanah informasi mengenai *patch* transdermal yang dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan
- 1.4.2. Bagi Perguruan Tinggi, hasil penelitian ini dapat menjadi suatu referensi terkait pengembangan sediaan *patch* transdermal sebagai alternatif pemberian obat glibenklamid
- 1.4.3. Bagi masyarakat, dapat menjadi salah satu informasi mengenai manfaat sediaan *patch* transdermal glibenklamid dalam terapi jangka panjang penyakit diabetes yang aman dan mudah penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prajapati ST. Patel CG. Patel CN. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *ISRNP*. 2011;651909(1) :1-9
2. Widyahening IS. Graaf Y. Soewondo P. Glasziou P. Heijden G. Awareness, agreement, adoption and adherence to type 2 diabetes mellitus guidelines: a survey of Indonesian primary care physicians. *BMC Family Practice*. 2014;15(72):1-2
3. Sheehan MT. Current Therapeutic Options in Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Approach. *CM & R*. 2003;1(3):189-190
4. Mishra MK. Ray D. Barik BB. Microcapsules and Transdermal Patch: A Comparative Approach for Improved Delivery of Antidiabetic Drug. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(3):928-929
5. Sarkar G., et.al. Taro Corms Mucilago/HPMC Based Transderma Patch: An Efficient Delivery of Diltiazem Hydrochloride. *Ijbiomac*. 2014;66(2014):158-165
6. Ramkanth S. Design and Characterization of Matrix Type Transdermal Drug Delivery System Using Metoprolol Tartrate. *Intern. J. APR*. 2010;1(1):1-5
7. Gothoskar AV. Drug Delivery Systems: A Review. diambil dari: <http://www.free-eBooks.net>. diakses 21 Januari, 2016
8. Bharathi PR. Swasthi T. Madhavi B. Jasinth D. Priyanka CHC. Lakshmi BS. Formulation Development, In Vitro And In Vivo Evaluation Of Matrix Transdermal Systems Of Glibenclamide, *IJRPNS*. 2013;2(2):242 – 250
9. Sweetman SC. *Martindale 36 The Complete Drug Reference*, The Pharmaceutical Press, London, 2009; 345
10. Ahad A. Al-Saleh AA. Akhtar N. Al-Mohizea AM. Al-Jenoobi FI. Transdermal Delivery of Antidiabetic Drugs: Fomulation and Delivery Strategies. *J.drudis*. 2015;20(10):1217-1227
11. Ikatan Apoteker Indonesia. *ISO Indonesia volume 45*. PT ISFI. Jakarta, 2010; 263-273
12. Wibowo DS. *Anatomi Tubuh Manusia*. Gramedia Widiasarana Indonesia. Jakarta, 2008; 13
13. Parker S. *Ensiklopedia Tubuh Manusia*. Erlangga. Jakarta, 2009; 148-153
14. Syaifuddin. *Anatomi Tubuh Manusia untuk Mahasiswa keperawatan*. Edisi 2. Salemba Medika. Jakarta, 2009
15. Prabhakar D. Sreekanth J. Jayaveera KN. Transdermal Drug Delivery Patches : A Review. *JDDT*. 2013;3(4):213-221
16. Patel DS. Patel MV. Patel KN. Patel BA. Patel PA. Transdermal Patches: A Complete Review on Transdermal Drug Delivery System. *IJPRS*. 2012;1(1):62-77
17. Ansel H. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi 4. Universitas Indonesia Press. Jakarta, 1989
18. Mark RP. Robert L. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol*. 2008; 26(11):1261-1268

19. Patel D., et.al. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation*. 2012;1(4):78-87
20. Rastogi, et al. Enhancement of Skin Permeation of Glibenclamide from Ethyl Cellulose-Polyvinyl Pyrrolidone based Transdermal Patches Using Olive Oil and Mustard Oil as Penetration Enhancer: *In vitro*, *Ex-vivo* and *In vivo* Evaluation. *Drug D Let*. 2015;5(2):109-121
21. Nawazish A., et al. Type, Preparation and Evaluation of Transdermal Patch: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;2(4):2199-2233
22. Rowe RC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 4. Pharmaceutical Press. London, 2003
23. Kumar K. Sissodia N. Rai AK. Prajapati SK. Bradwaz P. Development and Evaluation of Matrix Type Transdermal Patches of Aspirin. *Orient J Chem*. 2008;24(2):486
24. Sanja D. Malgope A. Preparation of Carvedilol Transdermal Patch and the Effect of Propylene Glycol on Permeation. *IJPPS*. 2010;2(1):137-142
25. Abilash M. Kumar SSK. Parthiban S. Effect of Chemical Penetration Enhancer on the Transdermal Patches of Nimodipine. *IJAP*. 2013;3(2):65-69
26. Anonim. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 1994
27. Amjad M., et al. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Atenolol. *ARPB*. 2011;1(2):109-120
28. Machulata A. Ravikiran TN. Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches. *IJRPBS*. 2013;4(1):351-363
29. Mangilal T., et al. Formulation and Evaluation of Nitrendipine Loaded Transdermal Patch using HPMC- K 10 and Eudagrit RS 100 Polymers. *IJPRHS*. 2015;3(3):708-719
30. Rizki KS. *Formulasi dan Evaluasi Matriks Patch Transdermal Aspirin Menggunakan Isopropil Miristat Sebagai Pnenetration Enhancer*. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia; 2014
31. Putri KS. Surini S. Anwar E. Pregelatinized Cassava Starch Phtalate As Film-Forming Excipient for Transdermal Film of Ketoprofen. *AJPCR*. 2013;6(3):62-66
32. Pachisia N. Agrawal SS. Formulation, Development and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Glimepiride. *IJPPR*. 2012;2(1):1-8
33. Nugroho AK. *Sediaan Transdermal Solusi Masalah Terapi Obat*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta, 2013
34. Gavali P. Radhika PR. Sivakumar T. Design and Development of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Based Polymeric Film of Enalapril Maleate. *IJSR*. 2010;2(1):277
35. Chaudary H. Rana AC. Saini S. Singh G. Formulation and Evaluation of Fexofenadine Hydrochloride Transdermal Patch, *JDDT*, 2012;2(15):21-22.
36. Girani S. Patel D. Kavatekar M. Shahapur A. Vijapure V. Formulation and Evaluation of Matrix Type Transdermal Theurapeutic System Containing Glibenclamide. *EJPMR*. 2016;3(5):557-559
37. Watson DG. *Analisis Farmasi*. Edisi 2. EGC. Jakarta, 2010; 6-17

38. Gandjar I.G. Rohman A. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar Yogyakarta, 2010;15,469
39. Mamatha T., et al. Development of Matrix Type Transdermal Patches of Lercanidipine Hydrochloride: Physicochemical and in vitro Characterization. *DARU*. 2010;18(1):9-16
40. Vora N. Lin S. Madan PL. Development and In-Vitro Evaluation of An Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *AJPS*. 2013;8(2013):28-38



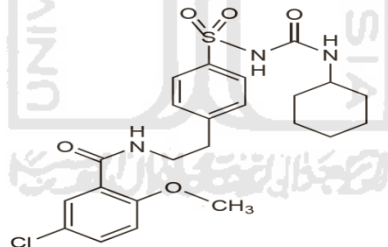
BAB II STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Glibenklamid

Glibenklamid adalah serbuk kristal putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam alkohol dan metil alkohol, sedikit larut dalam diklorometan. Resiko hipoglikemia yang disebabkan glibenklamid dua kali lipat lebih besar dibandingkan antidiabetes golongan sulfonilurea lainnya dikarenakan durasi aksinya yang panjang. Glibenklamid memiliki nilai pKa sebesar 4,32; nilai log p sebesar 3,78 dan bobot molekul sebesar 494,00 g/mol^(3,9).

Glibenklamid termasuk antidiabetes golongan sulfonilurea generasi kedua yang memiliki durasi aksi hingga 24 jam. Dosis awal glibenklamid adalah 2,5 hingga 5 mg sehari bersama dengan sarapan. Dosis disesuaikan tiap 7 hari secara bertingkat pada 2,5 atau 5 mg hingga 15 mg sehari⁽⁹⁾. Menurut sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), glibenklamid termasuk dalam kelas II⁽¹⁰⁾. Struktur glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Struktur molekul glibenklamid⁽⁹⁾

Bentuk sediaan glibenklamid yang saat ini tersedia di pasaran adalah tablet dengan kekuatan sediaan 2,5 mg dan 5 mg⁽¹¹⁾. Namun glibenklamid dalam bentuk sediaan oral memiliki kekurangan yaitu memiliki bioavailabilitas yang rendah karena melewati metabolisme lintas pertama di hepar. Selain itu memiliki kecenderungan untuk menghasilkan level obat dalam darah secara cepat dan tajam baik itu tinggi maupun rendah sehingga membutuhkan pemberian obat yang lebih tinggi dan/atau lebih sering. Hal tersebut tidak efektif dari segi biaya dan kenyamanan pasien⁽⁸⁾.

Sulfonilurea adalah antidiabetes yang diperkenalkan sebagai terapi diabetes tipe 2 pada tahun 1950-an. Obat ini bekerja dengan cara berikatan dengan protein reseptor (umumnya mengacu pada reseptor SU) pada sel β pankreas, menghasilkan penutupan kanal ATP kalium (K_{ATP}) yang memacu depolarisasi membran dan influks kalsium melalui kanal voltase, yang kemudian memacu sekresi insulin. Efek samping paling umum dari sulfonilurea adalah hipoglikemi⁽³⁾.

2.1.2. Kulit

Kulit adalah lapisan atau jaringan yang menutup seluruh tubuh dan melindungi tubuh dari bahaya yang datang dari luar. Lapisan kulit pada dasarnya sama di semua bagian tubuh, kecuali telapak tangan, telapak kaki, dan bibir. Tebalnya bervariasi dari 0,5 mm di kelopak mata sampai 4 mm di telapak kaki. Kulit terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan dermis, lapisan epidermis, dan lapisan subkutan, yang mana masing-masing lapisan tersusun dari bermacam-macam jaringan dan sel⁽¹²⁾.

Epidermis di bagian luar bersifat protektif, dan dermis di bagian dalam mengandung ribuan mitokondria yang memungkinkan untuk sensasi raba, juga kelenjar dan pembuluh darah yang berperan dalam pengaturan suhu tubuh. Di bawah lapisan dermis terdapat lapisan yang disebut lapisan subkutan, yang memiliki fungsi untuk menyangga pada keadaan suhu yang panas atau dingin yang berlebihan⁽¹³⁾.

Epidermis merupakan lapisan paling luar yang terdiri dari lapisan pipih. Unsur utamanya adalah sel tanduk (keratinosit) dan sel melanosit. Epidermis terdiri atas beberapa lapisan sel, antara lain⁽¹⁴⁾:

a. *Stratum corneum*

Stratum corneum terdiri dari 25-30 lapisan yang terbentuk dari sel mati berisi keratin atau sel tanduk yang berganti setiap 28 hari, berfungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas, dan zat kimia. Pada lapisan ini terjadi keratinisasi, yaitu proses pengerasan kulit (tertumpuknya sel keratin) yang dimulai dari *stratum granulosum* dimana sel tersebut bergerak dari lapisan yang berada di bawahnya.

Proses keratinisasi sangat dipengaruhi oleh faktor usia, kondisi kesehatan, sinar matahari dan makanan.

b. Stratum lucidum

Stratum lucidum terdiri dari beberapa lapis sel yang sangat pipih dan bening. Lapisan ini ditemukan pada daerah tubuh yang berkulit sedikit lebih tebal yaitu pada telapak kaki dan tangan. Membran yang membatasi sel-sel kulit tersebut sulit terlihat sehingga lapisannya secara keseluruhan seperti kesatuan yang bening.

c. Stratum granulosum

Stratum granulosum terdiri dari 4-5 lapis sel-sel pipih dengan inti yang terletak di tengah dan sitoplasma yang berisi granula-granula basofil kasar yang dinamakan granul keratohialin atau gabungan keratin dengan hialin. Lapisan ini menghalangi masuknya benda asing, kuman, dan bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh.

d. Stratum mukosum

Stratum mukosum terdiri dari 8-10 lapisan berbentuk kubus dan *polygonal* atau sedikit pipih. Memiliki inti yang terletak di tengah dan sitoplasma dengan tonjolan-tonjolan yang berisi berkas-berkas filamen yang disebut tonobril yang terpaut pada desmosom (jembatan sel).

e. Stratum germanativum (stratum basale)

Stratum germanativum (stratum basale) terbentuk dari kolumnar yang berfungsi mengangkut makanan dari pembuluh darah dan limfe. Diantara sel-sel pada *stratum germanativum* terdapat sel melanosit. Penetrasi sinar matahari ke dalam dermis kemudian mempengaruhi enzim tirosin untuk mengaktifasi melanosit agar menghasilkan melanin, dimana melanin berfungsi untuk melindungi kulit dari paparan sinar matahari.

Lapisan dermis jauh lebih tebal daripada epidermis yaitu antara 0,5 – 3,0 mm dan terbentuk dari komponen jaringan pengikat. Lapisan ini merupakan batas yang sukar ditentukan karena menyatu dengan lapisan subkutis (*hypodermis*). Lapisan dermis terdiri atas lapisan-lapisan berikut⁽¹⁴⁾:

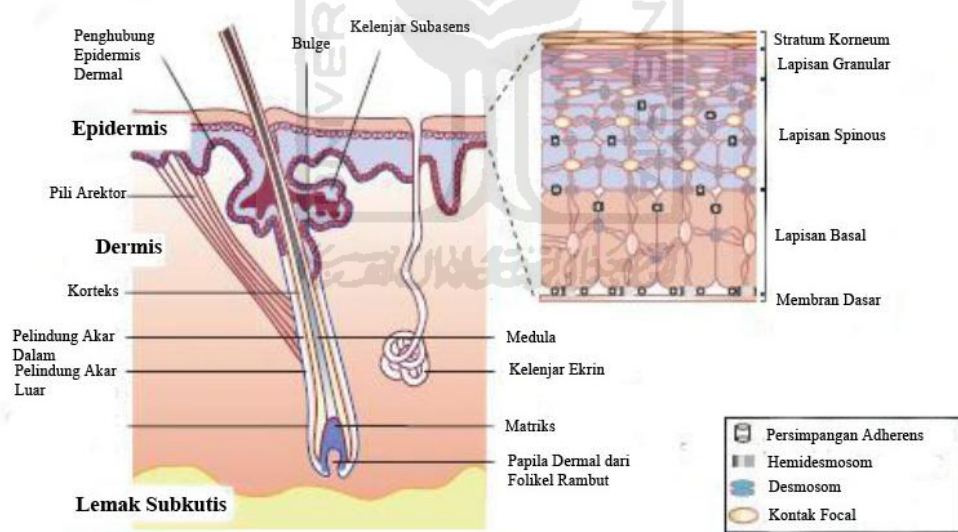
a. *Pars papularis*

Mengandung lekuk-lekuk *papilla* sehingga *stratum germanativum* juga ikut berlekuk. Lapisan ini mengandung lapisan longgar yang membentuk bunga karang yang disebut lapisan *stratum spongiosum*.

b. *Pars retikularis*

Mengandung jaringan pengikat rapat dan serat kolagen. Sebagian besar lapisan ini tersusun bergelombang, mengandung banyak serat elastik, dan sedikit serat *reticulum*.

Hypodermis merupakan lapisan bawah kulit (*facia superficialis*) yang terdiri atas jaringan pengikat longgar, elastis, dan sel lemak. Bila terdapat tubulus lemak yang merata, *hypodermis* membentuk bantalan yang disebut *pannicolus adiposus*. Bagian *superficial hypodermis* mengandung kelenjar minyak dan folikel rambut. Dalam lapisan *hypodermis* terdapat anyaman pembuluh arteri, pembuluh vena, dan anyaman saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan kulit di bawah dermis⁽¹⁴⁾. Struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2. Struktur anatomi dan fisiologi kulit⁽¹⁵⁾

Lapisan kelanjutan dermis, disebut lapisan *hypodermis*, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak dan sel minyak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti mendesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dan lainnya oleh trabekula fibrosa⁽¹⁴⁾.

Penyerapan perkutan merupakan gabungan fenomena penembusan suatu senyawa dari lingkungan luar ke bagian kulit sebelah dalam dan fenomena penyerapan dari struktur kulit ke dalam peredaran darah atau getah bening. Istilah perkutan menunjukkan bahwa proses penembusan terjadi pada lapisan epidermis yang berbeda. Kemampuan penembusan dan penyerapan obat dengan pemberian secara perkutan terutama tergantung pada sifat-sifat fisikokimianya. Peranan bahan pembawa sangat kompleks. Senyawa ini tidak mengganggu fungsi fisiologis kulit, maka dapat dipastikan kulit tidak dapat melewatkan senyawa-senyawa yang tidak dapat diserap. Pemilihan terhadap bahan pembawa yang sesuai akan mempengaruhi bioavailabilitas dari zat aktif⁽¹⁵⁾.

2.1.3. Sistem penghantaran obat secara transdermal

Sistem penghantaran obat secara transdermal merupakan sistem yang menghantarkan zat aktif obat melalui kulit. Penghantaran obat secara transdermal memberikan inovasi dari pemberian obat secara injeksi maupun oral dengan meningkatkan kenyamanan pasien dan menghindari metabolisme lintas pertama. Penghantaran secara transdermal tidak hanya dapat mengontrol administrasi obat tetapi juga memungkinkan masuknya obat secara kontinyu untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek dan cepat tereliminasi yang terkadang menimbulkan efek yang tidak diharapkan⁽¹⁶⁾.

Persyaratan sistem penghantaran obat secara transdermal yaitu⁽¹⁶⁾:

- a. Sistem dapat menghantarkan obat dengan laju yang terkontrol, sejak saat menempel pada kulit pasien hingga terjadi absorpsi ke sirkulasi sistemik
- b. Sistem harus memberikan karakteristik fisikokimia yang tepat untuk dapat melepaskan substansi obat ke dalam *stratum corneum*
- c. Sistem transdermal memiliki efek terapeutik yang lebih menguntungkan daripada bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat lainnya.
- d. Bahan perekat, pembawa dan bahan aktif dalam sistem transdermal tidak boleh mengiritasi kulit
- e. Sistem transdermal merupakan sistem yang oklusif dan tidak boleh ada perkembangan bakteri dari kulit.

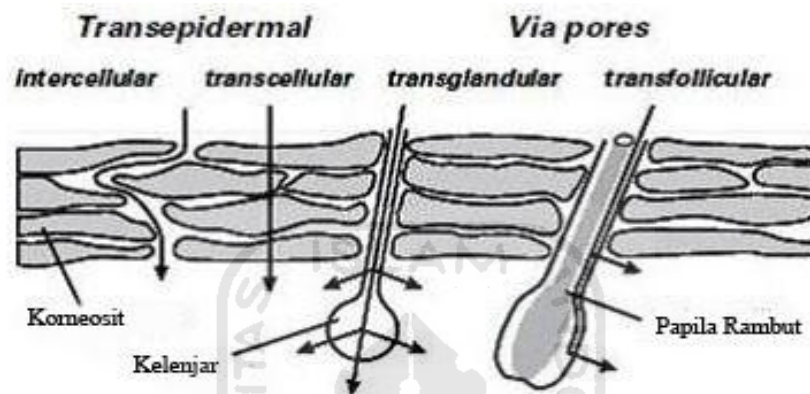
Adapun keuntungan sistem pemberian obat secara transdermal adalah sebagai berikut⁽¹⁶⁾:

- a. Menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna yang disebabkan oleh pH saluran cerna, aktivitas enzim, interaksi obat dengan makanan dan minuman, atau pemberian obat secara oral lainnya
- b. Meningkatkan respon fisiologi dan farmakologi
- c. Menghindari fluktuasi kadar obat dalam darah
- d. Menghindari *first pass effect*, yaitu pelepasan pertama obat melalui sistemik dari sirkulasi portal, yang menyertai absorpsi pada saluran cerna
- e. Menjaga konsentrasi plasma dari obat poten
- f. Mampu menghantarkan obat secara lebih selektif dan spesifik
- g. Memberikan kenyamanan dan kemudahan untuk pemakaian secara mandiri
- h. Meningkatkan kenyamanan pasien karena mengurangi penggunaan dosis yang lebih sering
- i. Memperpanjang aktivitas obat yang mempunyai waktu paruh yang pendek melalui penyimpanan obat yang ada pada sistem pemberian terapeutik dan sifat pengaturan dan pelepasannya yang terkendali
- j. Menyediakan kemampuan menghentikan efek obat secara cepat (apabila diperlukan secara klinik) dengan cara melepaskan pemakaian obat dari permukaan kulit
- k. Meningkatkan efikasi terapeutik.

Diantara kekurangan sistem pemberian secara transdermal adalah sebagai berikut⁽¹⁶⁾:

- a. Sulit diformulasikan bagi obat yang membutuhkan dosis lebih dari 10 mg/hari sehingga lebih cocok untuk obat yang bersifat poten
- b. Hanya untuk obat-obat yang mempunyai sifat fisikokimia yang sesuai dihantarkan melalui kulit, disebabkan karena sifat impermeabilitas kulit sehingga obat yang mampu masuk menembus kulit terbatas
- c. Adanya perubahan fungsi pertahanan kulit yang berbeda antara satu tempat dengan tempat lain, dan antara satu orang dengan orang lain yang juga dipengaruhi oleh faktor usia.

Ketika obat diaplikasikan pada permukaan kulit, penetrasi ke dalam kulit dapat terjadi melalui beberapa rute. Obat dapat menembus baik melalui *stratum corneum* (transepidermal) atau melalui pelengkap (*transappendageal*). Penetrasi melalui *stratum corneum*, dapat dibedakan menjadi dua rute yaitu penetrasi melalui korneosit dan *lipid lamellae* (rute transeuler) dan penetrasi dengan jalur yang berliku-liku sepanjang *lipid lamellae* (rute interseluler)⁽¹⁵⁾. Jalur penetrasi obat di kulit dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Jalur penetrasi obat di kulit⁽¹⁵⁾.

Jalur absorpsi *transepidermal* adalah jalur difusi melalui *stratum corneum* yang terjadi melalui dua jalur yaitu jalur transeuler dan jalur paraseluler. Jalur transeuler adalah jalur yang melalui protein dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, sedangkan jalur paraseluler adalah jalur yang melalui ruang antara sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa melalui *stratum corneum*. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah lapisan dermis⁽¹⁷⁾.

Jalur absorpsi *transappendageal* merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat yang disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan untuk obat berpenetrasi. Kelarutan obat dalam air merupakan parameter yang mempengaruhi penetrasi obat melalui rute *transappendageal* karena obat yang terlarut akan lebih mudah berpenetrasi melintasi pori-pori lebih cepat daripada melalui rute *stratum corneum* (*transepidermal*). Penetrasi obat melalui jalur *transepidermal* lebih dominan dibandingkan melalui jalur *transappendageal* karena luas permukaan pada jalur

transappendageal lebih kecil yaitu hanya sekitar 1% dari luar permukaan kulit^(15,17).

2.1.4. Sediaan *patch*

Sediaan *patch* adalah sediaan yang ditempatkan atau dilekatkan pada kulit untuk memberikan jumlah dosis tertentu suatu obat dan masuk ke aliran darah. Pada hampir semua desain *patch* transdermal, obat disimpan dalam *reservoir* yang tertutup pada satu sisinya dengan suatu penyokong impermeabel dan mempunyai perekat yang bersentuhan dengan kulit pada sisi lainnya⁽¹⁸⁾.

Ada dua desain pembuatan yang dominan dalam sistem *patch* yaitu *membrane controlled system* dan *matrix system*⁽¹⁹⁾.

a. *Membrane controlled system*

Sistem ini secara umum terdiri dari 3 komponen utama yaitu *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan perekat yang melekat pada kulit. Obat di dalam daerah *reservoir* tersebut harus dapat berdifusi melewati membran. Bahan aktif dalam *reservoir* dapat didispersikan dalam bentuk *suspense*, *liquid*, ataupun gel.

b. *Matrix system*

Pada sistem ini, dispersi obat di dalam *reservoir* digantikan oleh perekat. Obat dan bahan-bahan tambahan, seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan perekat yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan perekat tersebut ditempelkan pada lapisan penyokong. Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan perekat dan penyokong. Keuntungan dari sistem matriks yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatannya yang mudah, cepat, dan murah.

Secara keseluruhan sistem penghantaran obat secara transdermal sesuai untuk obat dengan karakteristik sebagai berikut⁽¹⁹⁾:

- a. Obat yang dosis pemberian dalam sehari hanya beberapa miligram
- b. Pemberian obat secara peroral tidak dapat terabsorpsi dengan sempurna atau dapat menyebabkan iritasi pada daerah gastrointestinal
- c. Tidak menyebabkan toksisitas dan alergi pada kulit
- d. Memiliki ukuran molekul yang kecil
- e. Memiliki titik lebur yang rendah sehingga memiliki kelarutan yang baik

Bahan umum yang digunakan untuk sediaan *patch* transdermal sebagai berikut⁽¹⁹⁾:

a. Obat / zat aktif

Obat berada dalam kontak langsung dengan *liner rilis*

b. *Liner*

Berfungsi untuk melindungi *patch* selama penyimpanan

c. Perekat

Berfungsi untuk melekatkan *patch* pada kulit untuk penghantaran sistemik obat

d. *Penetration enhancer*

Berfungsi mengontrol pelepasan obat

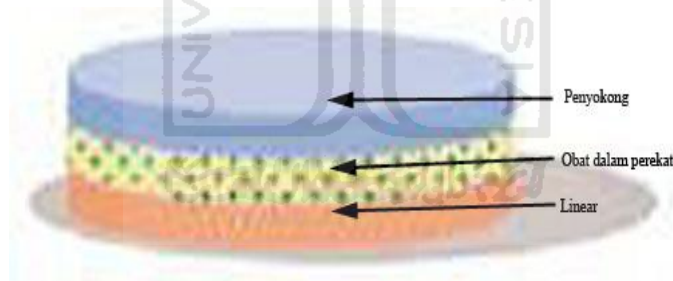
e. Lapisan penutup/penyokong

Berfungsi melindungi *patch* dari lingkungan luar

Terdapat beberapa tipe *patch* transdermal yaitu⁽¹⁶⁾:

a. *Single layer drug*

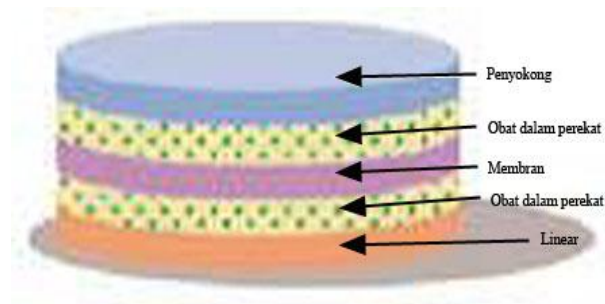
Pada tipe ini lapisan perekat mengandung obat. Lapisan perekat tidak hanya sebagai perekat lapisan tetapi juga bertanggungjawab dalam pelepasan obat ke kulit. Lapisan perekat dikelilingi oleh *liner* dan *backing* sementara. *Single layer drug* dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4. *Single layer drug*⁽¹⁶⁾

b. *Multi layer drug*

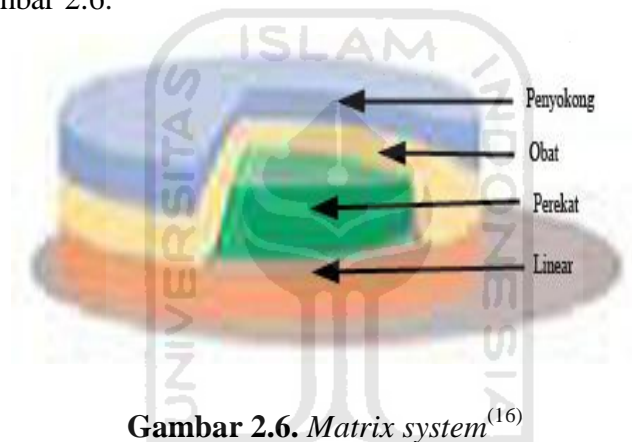
Pada tipe ini sama dengan *single layer*, hanya saja pada *multi layer drug* juga mengandung lapisan pelepasan obat secara cepat dan lapisan lain yang akan mengontrol selama pelepasan dengan lapisan perekat. Lapisan perekat bertanggungjawab dalam pelepasan obat. *Patch* ini juga memiliki *liner* sementara, namun *backing* secara permanen. *Multi layer drug* dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5. *Multi layer drug*⁽¹⁶⁾

c. Matrix system

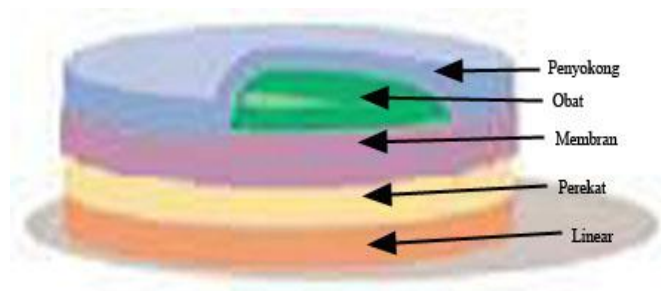
Pada tipe ini *reservoir* obat dibentuk oleh pendispersian zat obat secara homogen dalam matriks polimer hidrofilik dan lipofilik. Kemudian polimer obat dicetak menjadi *disc* dengan area dan ketebalan tertentu. *Matrix system* dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6. *Matrix system*⁽¹⁶⁾

d. Microreservoir system

Reservoir obat dibentuk dari suspensi obat dalam larutan cair dari polimer *water soluble*, kemudian didispersikan pada padatan homogen dalam polimer lipofilik. Selanjutnya dengan kekuatan mekanik dibentuk bulat mikroskopis. *Microreservoir system* dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7. *Microreservoir system*⁽¹⁶⁾

Terdapat dua faktor utama yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat dari *patch* transdermal yaitu faktor fisiologis dan faktor formulasi⁽¹⁹⁾.

a. Faktor fisiologis :

1. Lapisan *stratum corneum* kulit
2. Tempat aplikasi pada tubuh
3. Kondisi kulit dan penyakit
4. Usia pasien
5. Metabolisme kulit
6. Pengelupasan permukaan kulit
7. Iritasi dan sensitisasi kulit.

b. Faktor formulasi :

1. Sifat fisikokimia dan *transport patch*
2. Membran dan zat pembawa yang digunakan
3. *Penetration enhancer*
4. Metode aplikasi
5. Perangkat yang digunakan.

2.1.5. Polimer

Polimer merupakan pendukung utama pada sistem penghantaran obat secara transdermal. Polimer harus menunjukkan biokompatibilitas, kompatibilitas kimia dan juga harus memberikan konsistensi⁽²⁰⁾.

Sistem penghantaran transdermal dibuat secara *multilayer* polimer yang berlapis-lapis, dimana *drug reservoir* atau matriks polimer-obat diselipkan diantara dua lapis polimer. Luaran tidak dapat ditembus lapisan belakang yang mencegah hilangnya obat melalui permukaan belakang dan lapisan polimer dalam yang berfungsi sebagai perekat dan mengontrol kecepatan membran. Polimer yang digunakan dalam sistem penghantaran obat secara transdermal diklasifikasikan sebagai berikut⁽²¹⁾:

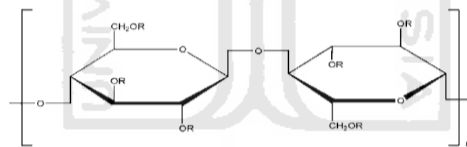
- a. Polimer alami yaitu turunan selulosa, gelatin, gom, kitosan
- b. Elastomer sintesis yaitu polibutadin, poliisobutilen, nitril, akrilonitril
- c. Polimer sintesis yaitu polivinil alkohol, polivinil klorida, polietilen, polivinilpirolidon

Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang mudah terhidrasi dan mengembang sehingga menyebabkan pelepasan obat yang cepat dari matriks. Polimer HPMC dapat membentuk film yang jernih, mudah terhidrasi, dan memiliki daya mengembang matriks yang baik sehingga meningkatkan kecepatan pelepasan obat⁽⁶⁾.

2.1.6. Monografi bahan

2.1.6.1. HPMC

Hypromellose (HPMC) disebut juga *metolose* merupakan polimer gastrosolubel semi sintesis turunan selulose. HPMC memiliki pemerian serbuk hablur putih atau putih kecoklatan, tidak berbau dan tidak berasa. Kelarutan HPMC yaitu larut dalam air dingin, membentuk suatu larutan koloidal; praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan, dan campuran air dengan alkohol. Kelas tertentu HPMC larut dalam larutan aseton yang mengandung air dan pelarut organik lain. Beberapa kelas dapat mengembang dalam etanol⁽²²⁾. Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8. Struktur molekul HPMC ⁽²²⁾

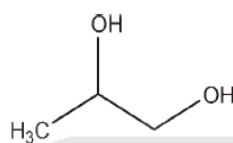
2.1.6.2. Propilenglikol

Propilenglikol memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan bobot molekul sebesar 76,09 g/mol. Propilenglikol mempunyai pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, dan higroskopis. Dapat bercampur dengan air, dengan etanol (95%) dan dengan kloroform; larut dalam enam bagian eter; tidak dapat bercampur dengan eter minyak tanah dan eter minyak lemak⁽²²⁾. Struktur Propilenglikol dapat dilihat pada Gambar 2.9.

Menurut Kumar *et al* (2008), propilenglikol selain berfungsi sebagai peningkat penetrasi juga berfungsi sebagai *cosolvent* yang dapat meningkatkan

kelarutan obat yang sukar larut dalam pelarutnya dan dapat mengubah struktur kulit sehingga dapat memodifikasi penyerapan secara percutan dari kulit⁽²³⁾.

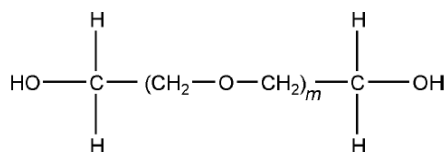
Penelitian yang dilakukan oleh Sanja *et al* (2010) menunjukkan bahwa *patch* carvedilol dengan 20% b/b propilenglikol menghasilkan penetrasi yang baik melewati membran tikus⁽²⁴⁾. Menurut Prajapati *et al* (2011) *patch* repaglinide dengan konsentrasi propilenglikol sebesar 20% b/b dari total polimer menunjukkan penetrasi yang baik⁽¹⁾. Menurut Abilash *et al* (2013) nilai *fluks* pada sediaan *patch* nimodipine semakin besar jika konsentrasi propilenglikol sebagai *penetration enhancer* semakin meningkat antara 20% - 50%⁽²⁵⁾.



Gambar 2.9. Struktur molekul propilenglikol⁽²²⁾.

2.1.6.3. PEG 400

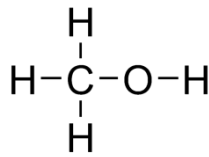
Polyethylene Glycol (PEG) digunakan pada berbagai formulasi termasuk diantaranya parenteral, topikal, *ophthalmic*, oral, dan rektal. PEG antara 200-600 memiliki pemerian cairan kental tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, memiliki karakteristik bau dan rasa yang pahit. Kelarutannya mudah larut dalam air, larut dalam aseton, dalam etanol 95%, dalam kloroform, dalam etilen glikol monoetil eter, dalam etil asetat dan dalam toluene, tidak larut dalam eter dan dalam heksana⁽²²⁾. Struktur PEG dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10. Struktur molekul PEG⁽²²⁾

2.1.6.4. Metanol

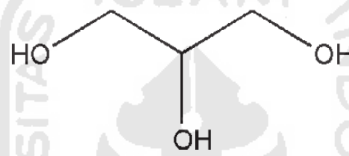
Metanol memiliki pemerian yaitu cairan jernih, tidak berwarna, dan bau khas. Sifat kelarutan metanol dapat bercampur dengan air membentuk cairan jernih tidak berwarna⁽²⁶⁾. Struktur metanol dapat dilihat pada Gambar 2.11.



Gambar 2.11. Struktur molekul metanol⁽²⁶⁾.

2.1.6.5. Gliserin

Gliserin memiliki rumus empiris $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ dengan bobot molekul 92,09 g/mol. Pemerianya adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopis, dan memiliki rasa manis. Gliserin banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi karena memiliki banyak kegunaan diantaranya sebagai pengawet antimikroba, kosolven, emolien, humektan, *plasticizer*, agen pemanis, dan agen tonisitas⁽²²⁾. Struktur gliserin dapat dilihat pada Gambar 2.12.



Gambar 2.12. Struktur molekul gliserin⁽²²⁾.

2.1.6.6. Akuades

Akuades atau *aqua destilata* dibuat dengan cara menyuling air yang dapat diminum. Akuades merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak memiliki rasa. Sama halnya dengan etanol, akuades sering digunakan sebagai pelarut dalam sediaan farmasetik. Akuades sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup⁽²⁶⁾.

2.2. Landasan Teori

Patch transdermal glibenklamid dirancang untuk mengontrol pelepasan obat. Selanjutnya obat yang terkandung dalam *patch* dapat melewati kulit dan masuk ke aliran darah. *Patch* transdermal merupakan alternatif rute pemberian obat karena mempunyai banyak keuntungan seperti menghindari hidrolisis asam pada saluran gastrointestinal, menghindari *first pass metabolism*, meningkatkan kinerja terapi obat, dan efek obat langsung masuk ke dalam sirkulasi sistemik⁽¹⁾.

Menurut Bharati *et al* (2013), efektifitas glibenklamid yang diberikan secara transdermal lebih baik dibandingkan sediaan glibenklamid oral⁽⁸⁾. Polimer adalah komponen mendasar dari *patch* transdermal. HPMC (*hydroxy propyl methyl cellulose*) adalah polimer semisintetis, biokompatibel dan viskoelastis yang digunakan sebagai eksipien dan komponen yang mengontrol penghantaran pada sistem penghantaran transdermal obat⁽⁵⁾.

Menurut Ramkanth *et al* (2010), HPMC termasuk polimer hidrofilik yang dapat menghasilkan lapisan *patch* yang jernih. Polimer yang bersifat hidrofilik seperti HPMC dalam sediaan *patch* menunjukkan pelepasan obat yang lebih cepat dan persentase jumlah absorpsi kelembaban yang maksimal⁽⁶⁾.

Pada penelitian yang dilakukan Amjad *et al* (2011) formulasi *patch* transdermal atenolol menunjukkan sifat fisik yang baik menggunakan HPMC sebagai polimer tunggal maupun kombinasi dengan etil selulosa, sedangkan untuk penetrasinya hasil terbaik yaitu pada formula dengan HPMC sebagai polimer tunggal dengan perbandingan zat aktif : HPMC sebesar 1:4⁽²⁷⁾. Menurut Machulata *et al* (2013) formula *patch* ibuprofen dengan kombinasi konsentrasi 0,2% kitosan dan HPMC menghasilkan pelepasan obat sebanyak 86% selama 24 jam⁽²⁸⁾. Pada penelitian oleh Mangilal *et al* (2015) dengan zat aktif nitrendipin, formula dengan polimer tunggal HPMC K-15 sebanyak 500 mg menunjukkan hasil penetrasi paling baik yaitu 99,626% dalam 48 jam⁽²⁹⁾.

2.3. Hipotesis

- 2.3.1. Matriks *patch* transdermal glibenklamid dengan HPMC K15M sebagai polimer tunggal berpengaruh terhadap karakteristik sifat fisik dan kimia matriks *patch*
- 2.3.2. Matriks *patch* transdermal glibenklamid menggunakan HPMC K15M sebagai polimer tunggal berpengaruh terhadap peningkatan penetrasi dari *patch* transdermal.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Bahan dan Alat

3.1.1. Bahan

Pada penelitian ini digunakan bahan – bahan diantaranya glibenklamid (PT. Phapros, pro analisis), *hydroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) K15M (Colorcon, kualitas farmasetis), *poly ethylene glycol* 400 (PEG 400) (PT. Brataco, kualitas farmasetis), gliserin (PT. Brataco, kualitas farmasetis), propilenglikol (PT. Brataco, kualitas farmasetis), metanol (Merck, pro analisis), *sodium lauryl sulphate* (SLS) (kualitas farmasetis), kalium fosfat dibasik (KH_2PO_4) (Merck, kualitas farmasetis), natrium hidroksida (NaOH) (Merck, kualitas farmasetis), akuades, dan kertas saring *whatmann*, silika gel.

3.1.2. Alat

Pada penelitian ini digunakan alat – alat diantaranya timbangan analitik (*Metler Toledo/ PL303*), gelas beker, gelas ukur, labu ukur, batang pengaduk, spatula, pipet volume, pipet tetes, jangka sorong digital (*stainless hardened*), oven (*Memmert*), cetakan *patch*, petridish, desikator, pH meter (*Inolab 720*), pH meter *surface* (*Horiba Scientific*), *Ultrasonic homogenizer* (*BioLogics Model 300 V/T*), *Magnetic stirrer* (IKA - WERKE), spektrofotometer UV-1800 (*Shimadzu*), membran *cellophane*, dan sel difusi *franz* (*PermeGear*).

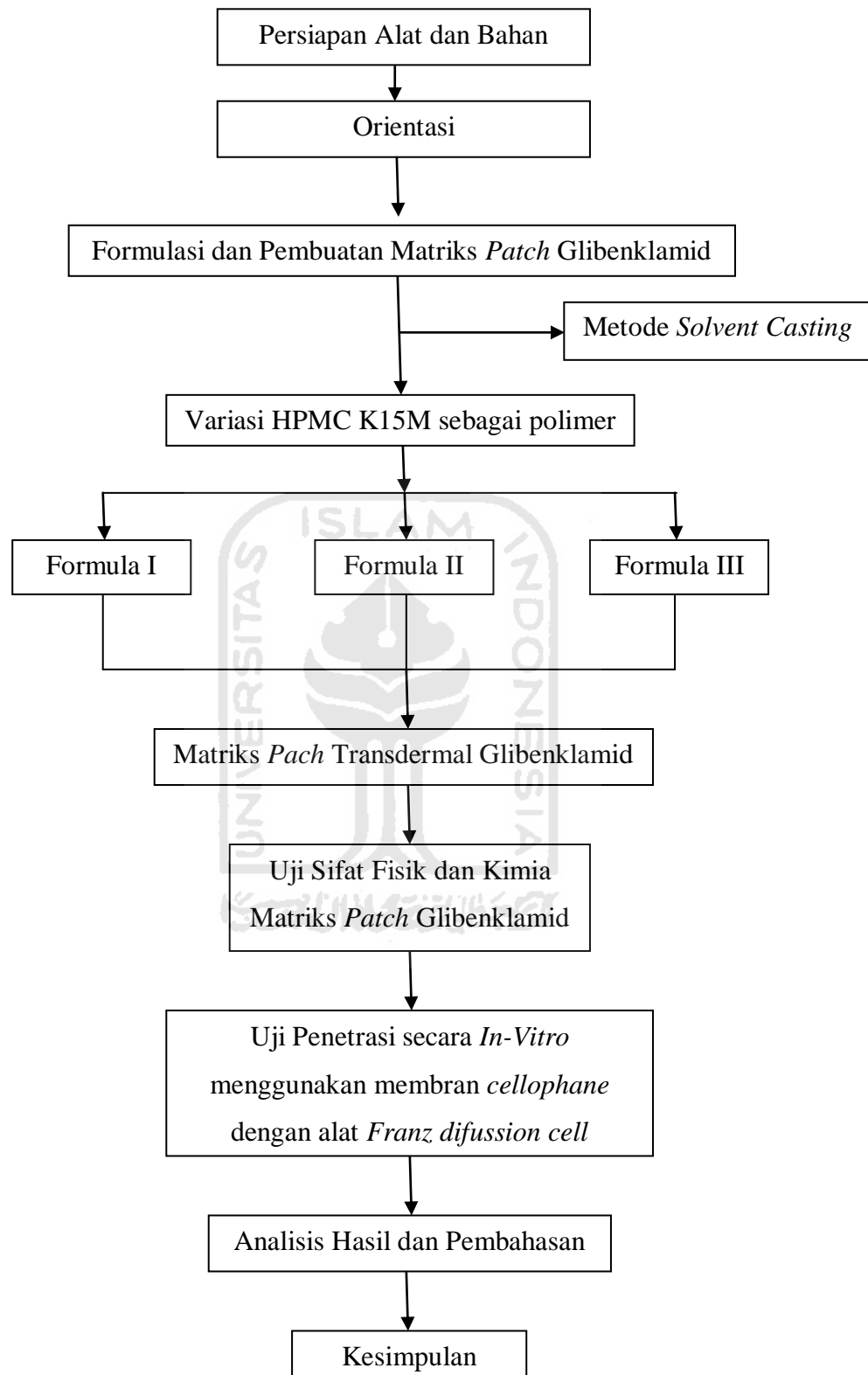
3.2. Cara Penelitian

3.2.1. Sistematika kerja penelitian

Rangkaian kerja penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Islam Indonesia. Adapun sistematika kerja penelitian secara umum disajikan pada gambar 3.1.

3.2.2. Rancangan formula matriks *patch* glibenklamid

Formula matriks *patch* glibenklamid menggunakan propilenglikol sebagai *penetrasi enhancer* dan menggunakan polimer HPMC K15M pada matriks *patch* yang diformulasikan dengan variasi kadar sebesar 1,5%, 2%, dan 2,5%. Adapun formula yang digunakan dapat dilihat pada tabel 3.1.



Gambar 3.1. Sistematika kerja penelitian

Tabel 3.1. Formula matriks *patch* transdermal glibenklamid (untuk lima *patch*)

Bahan	Formula		
	F I	F II	F III
Glibenklamid (mg)	25	25	25
HPMC K15M (g)	0,15	0,20	0,25
Akuades (ml)	3	4	5
PEG 400 (ml)	1	1	1
Gliserin (ml)	1	1	1
Propilenglikol (ml)	1	1	1
Metanol (ml)	Add 10 ml	Add 10 ml	Add 10 ml

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

3.2.3. Formulasi Matriks *Patch* Transdermal Glibenklamid

Matriks *patch* transdermal dipreparasikan menggunakan teknik *solvent casting* dengan cara sejumlah polimer HPMC K15M dikembangkan terlebih dahulu dengan cara direndam dalam akuades selama 24 jam. Selanjutnya obat dilarutkan dalam 4 ml metanol lalu ditambahkan ke dalam larutan polimer bersama dengan gliserin, PEG 400 dan propilenglikol. Larutan kemudian dicampurkan hingga terbentuk campuran yang homogen dan volume dibuat hingga 10 ml dengan penambahan metanol. Larutan yang terbentuk dituang ke dalam cetakan dan ditempatkan pada permukaan rata dan halus untuk memastikan penyebaran larutan polimer seragam. Kemudian dimasukkan ke dalam oven pada suhu 30 – 35°C selama 18 – 20 jam. Matriks *patch* yang sudah kering dikeluarkan dari oven.

3.2.4. Evaluasi Matriks *Patch* Transdermal Glibenklamid

3.2.4.1. Pemeriksaan sifat fisik matriks *patch* transdermal

a) Uji organoleptis

Tiap *patch* dari masing masing formula diamati karakteristik warna, tekstur, dan aromanya⁽⁸⁾.

b) Uji keseragaman bobot

Lima matriks *patch* dari tiap formulasi ditimbang dan dihitung rata-ratanya. Setelah didapatkan nilai rata-rata dihitung simpangan baku dan simpangan baku relatif⁽⁸⁾.

c) Uji ketebalan *patch*

Lima matriks *patch* dari tiap formulasi diukur ketebalannya dengan menggunakan jangka sorong. Dihitung rata-rata ketebalan matriks *patch*, simpangan baku dan simpangan baku relatif⁽⁸⁾.

d) Uji pH

Lima matriks *patch* dari tiap formulasi diuji menggunakan alat pH meter khusus *patch* (pH meter *surface*) pada bagian permukaannya. Dihitung nilai rata-rata pH yang diperoleh⁽⁸⁾.

e) Uji daya tahan lipatan (*folding endurance*)

Dilakukan dengan cara satu *patch* dari tiap formulasi dilipat di tempat yang sama beberapa kali hingga terlihat robekan secara visibel. Jumlah berapa kali *patch* dapat dilipat di tempat yang sama tanpa terjadi robekan dihitung sebagai nilai daya tahan lipatan⁽⁸⁾.

f) Uji kandungan kelembaban (*moisture content*)

Lima matriks *patch* dari tiap formulasi ditimbang dan ditempatkan dalam desikator yang terdapat *silica gel* di dalamnya pada suhu kamar selama 24 jam. Matriks *patch* lalu ditimbang dan dihitung persentase kandungan kelembabannya⁽⁸⁾.

3.2.4.2. Penetapan Kadar Zat Aktif

a) Pembuatan kurva baku glibenklamid dalam pelarut metanol

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara 20 mg glibenklamid ditimbang dan dilarutkan dengan metanol secukupnya, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan di add metanol hingga tanda batas. Kemudian dari larutan stok dibuat seri kadar dengan konsentrasi 40, 50, 60, 70, dan 80 ppm dalam labu ukur 10 ml dengan pelarut metanol. Absorbansi larutan sampel diukur pada panjang gelombang 300 nm. Setelah nilai absorbansi didapat lalu dibuat kurva kalibrasi dari plot antara konsentrasi terhadap

absorbansi glibenklamid. Persamaan garis linier digunakan sebagai dasar untuk menentukan kadar obat⁽⁸⁾.

b) Linieritas

Linieritas diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda-beda. Data yang diperoleh selanjutnya diproses dengan metode kuadrat terkecil, untuk selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (*slope*), intersep, dan koefisien korelasi⁽³⁰⁾.

c) Akurasi

Dibuat matriks *patch* dengan kadar zat aktif 4 mg untuk standar 80%; 5 mg untuk standar 100%; 6 mg untuk standar 120% sebagai sampel uji dan matriks *patch* tanpa zat aktif sebagai blanko uji. Matriks *patch* kemudian dilarutkan dengan metanol secukupnya dan disaring menggunakan kertas saring *whatmann*. Selanjutnya dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan di add metanol hingga tanda batas. Masing-masing sampel dan blanko uji kemudian dipipet 2,5 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml lalu di add metanol hingga tanda batas. Kemudian absorbansi dari masing-masing sampel dan blanko uji dibaca menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 300 nm⁽⁸⁾.

d) Presisi

Metode penentuan presisi dilakukan dengan 6 pembacaan ulangan standar glibenklamid dianalisis kemudian dihitung simpangan baku relatif dari kadar yang diperoleh⁽³⁰⁾.

e) Batas deteksi dan kuantifikasi (LOD dan LOQ)

Batas deteksi dan kuantifikasi dihitung secara statistik dari persamaan regresi kurva baku. Berdasarkan persamaan regresi kurva baku : $y = bx + a$, maka diperoleh nilai Y_b yaitu nilai dari intersep (a) sedangkan nilai SB merupakan nilai simpangan baku (Sy/x) yang diperoleh berdasarkan persamaan 1. Nilai LOD dihitung dengan persamaan 2 dan nilai LOQ dihitung dengan persamaan 3⁽³⁰⁾:

$$Sy/x = \sqrt{\frac{\text{sigma}(y_r - y_i)^2}{n-2}} \quad (1)$$

$$LOD = Y_b + 3 SB \quad (2)$$

$$\text{LOQ} = Y_b + 10 \text{ SB} \quad (3)$$

e) Penetapan kadar zat aktif

Diambil matriks *patch* dari tiap formulasi dengan diameter 1,5 cm yang mengandung 5 mg glibenklamid dengan lima kali replikasi dari tiap formula. *Patch* dilarutkan dengan metanol dan disaring dengan kertas saring *whatmann*. Kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml lalu di add dengan metanol hingga tanda batas. Selanjutnya dipipet sebanyak 2 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml lalu di add hingga tanda batas dengan metanol. Kemudian dianalisis dengan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 300 nm⁽⁸⁾.

3.2.4.3. Uji penetrasi secara *in vitro*

a) Pembuatan kurva baku glibenklamid dalam *buffer* fosfat pH 7,4

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara 20 mg glibenklamid ditimbang dan dilarutkan dengan metanol secukupnya lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan di add metanol 50 ml. Selanjutnya ditambahkan *buffer* fosfat pH 7,4 hingga 100 ml. Kemudian dibuat seri kadar 40, 50, 60, 70, dan 80 ppm dalam labu ukur 10 ml dengan pelarut *buffer* fosfat pH 7,4. Masing-masing seri kadar dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 299,8 nm⁽⁸⁾.

b) Linieritas

Linieritas diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda-beda atau yang diperoleh selanjutnya diproses dengan metode kuadrat terkecil, untuk selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (*slope*), intersep dan koefisien korelasinya⁽³⁰⁾.

c) Batas deteksi dan kuantifikasi (LOD dan LOQ)

Batas deteksi dan kuantifikasi dihitung secara statistik dari persamaan regresi kurva baku. Berdasarkan persamaan regresi kurva baku : $y = bx + a$, maka diperoleh nilai Y_b yaitu nilai dari intersep (a) sedangkan nilai SB merupakan nilai simpangan baku ($S_{y/x}$) yang diperoleh berdasarkan persamaan 1. Nilai LOD dihitung dengan persamaan 2 dan nilai LOQ dihitung dengan persamaan 3⁽³⁰⁾:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\text{sigma}(y_r - y_i)^2}{n-2}} \quad (1)$$

$$\text{LOD} = Yb + 3 \text{ SB} \quad (2)$$

$$\text{LOQ} = Yb + 10 \text{ SB} \quad (3)$$

d) Uji penetrasi secara *in vitro*

Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi *franz* terhadap matriks *patch* dengan diameter 1,5 cm yang mengandung 5 mg glibenklamid dengan tiga kali replikasi dari tiap formula. Kompartemen reseptor diisi dengan *buffer* fosfat pH 7,4 dan SLS (konsentrasi 0,4%) sambil dilakukan pengadukan secara konstan menggunakan *magnetic stirrer*. Sampel pada kompartemen reseptor diambil sebanyak 3 ml secara berkala pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, dan 26. Bersamaan dengan itu 3 ml *buffer* fosfat dan SLS (konsentrasi 0,4%) ditambahkan untuk mengganti larutan yang diambil sebelumnya. Sampel yang diambil lalu dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 299,8 nm⁽⁸⁾.

3.3. Analisis Hasil

Data sifat fisik matriks *patch* glibenklamid yang diperoleh dari pengujian matriks *patch* glibenklamid diuji menggunakan uji deskriptif yaitu dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat dalam literatur. Sedangkan hasil uji penetrasi secara *in vitro* ditunjukkan dengan menggunakan parameter grafik jumlah kumulatif obat yang terpenetrasi, persentase obat yang terpenetrasi dan *fluks* glibenklamid.

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pemeriksaan sifat fisik matriks *patch*

Pada penelitian ini dilakukan uji pemeriksaan sifat fisik matriks *patch* transdermal glibenklamid yang meliputi uji keseragaman bobot, uji pH, uji ketebalan, uji *folding endurance*, dan uji *moisture content*. Hasil uji sifat fisik dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil uji sifat fisik matriks *patch* transdermal glibenklamid

Uji Sifat Fisik	Rata-rata ± SD		
	F I	F II	F III
Bobot rata-rata (g)	0,2684 ± 0,0090	0,3164 ± 0,0062	0,3586 ± 0,0105
pH	4,96 ± 0,01	4,93 ± 0,02	4,96 ± 0,004
Ketebalan (mm)	0,34 ± 0,008	0,53 ± 0,01	0,75 ± 0,01
<i>Folding endurance</i> (kali)*	300	300	300
<i>Moisture Content</i> (%)	2,98 ± 0,44	2,46 ± 0,63	2,04 ± 0,60

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

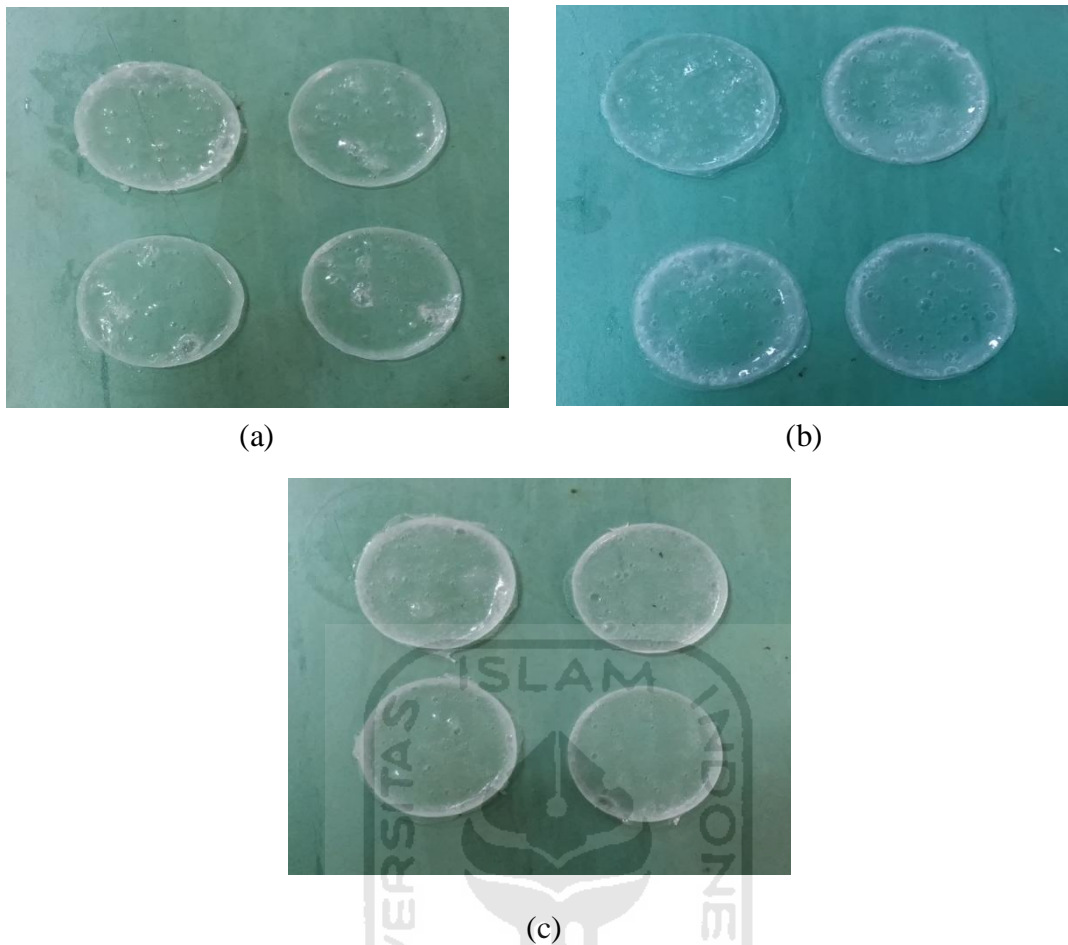
F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

* = Uji dihentikan hingga 300 kali

4.1.1. Uji Organoleptis

Uji organoleptis bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik dari matriks *patch* transdermal glibenklamid yang dibuat dan pengujiannya dilakukan secara visual. Parameter yang diperiksa adalah warna, tekstur, dan aroma *patch*. Hasil matriks *patch* transdermal glibenklamid yang dibuat dapat dilihat pada gambar 4.1.

Tekstur matriks *patch* formula I, II, dan III bersifat halus, kuat, namun elastis. Sifat kuat dan elastis ini didapatkan karena penggunaan *plasticizer* kombinasi gliserin dan PEG 400⁽³¹⁾. Dari segi aroma, semua formula matriks *patch* baik formula I, II, dan III tidak memiliki aroma. Hal ini disebabkan karena bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan matriks *patch* tidak mempunyai aroma yang kuat.



Gambar 4.1. Matriks *patch* transdermal glibenklamid (a) Formula I (konsentrasi HPMC K15M 1,5%), (b) Formula II (konsentrasi K15M HPMC 2%), (c) Formula III (konsentrasi HPMC K15M 2,5%)

Tabel 4.2. Hasil uji organoleptis matriks *patch* transdermal glibenklamid

Karakteristik	F I	F II	F III
Warna	Agak putih	Agak putih	Agak putih
Tekstur	Kuat, elastis, halus	Kuat, elastis, halus	Kuat, elastis, halus
Aroma	Tidak beraroma	Tidak beraroma	Tidak beraroma

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Sedangkan dari segi warna, semua formula yang dibuat menunjukkan warna yang agak putih. Adanya warna tersebut dimungkinkan karena penggunaan zat aktif glibenklamid. Sebab pada saat adonan *patch* belum dicampurkan dengan zat

aktif warnanya adalah bening, tetapi begitu dicampurkan dengan zat aktif warnanya berubah menjadi agak putih. Hasil uji organoleptis *patch* transdermal glibenklamid dapat dilihat pada tabel 4.2.

Menurut Bharathi *et al* matriks *patch* glibenklamid dengan kombinasi polimer HPMC dengan CMC dan HPMC dengan PVP menunjukkan sifat yang fleksibel, halus, dan berwarna buram⁽⁸⁾.

4.1.2. Uji Keseragaman Bobot

Pada penelitian ini *patch* transdermal diuji keseragaman bobotnya. Tujuan dari uji ini yaitu untuk mengetahui apakah *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam atau tidak. Keseragaman bobot *patch* dapat diasumsikan sebagai keseragaman kandungan zat aktif dalam *patch*. Sehingga penting bagi *patch* yang dibuat untuk memiliki bobot yang seragam karena dapat berpengaruh terhadap efek terapeutik yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3. Hasil uji keseragaman bobot *patch* glibenklamid

Replikasi	FI (g)	FII (g)	FIII (g)
1	0,257	0,310	0,343
2	0,264	0,312	0,353
3	0,266	0,316	0,363
4	0,277	0,318	0,366
5	0,278	0,326	0,368
Rata-rata (g)	0,2684	0,3164	0,3586
SD (g)	0,0090	0,0062	0,0105
CV (%)	3,3387	1,9687	2,9154

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan bobot *patch* menjadi kurang seragam, diantaranya yaitu terjadinya penguapan pelarut yang kurang sempurna atau penuangan adonan *patch* ke dalam cetakan yang kurang merata. Apabila pada proses pengeringan dengan oven semua pelarut dapat menguap dengan sempurna maka bobot *patch* akan seragam, namun sebaliknya jika terdapat pelarut yang belum menguap sempurna hal ini bisa menyebabkan bobot *patch* meningkat.

Berdasarkan hasil uji didapatkan bobot *patch* dalam formula yang sama adalah seragam, tetapi terjadi peningkatan bobot *patch* antar formula yang berbeda. Nilai bobot rata-rata dan standar deviasi (SD) untuk formula I (FI) yaitu $0,2684 \pm 0,0090$ g, untuk formula II (FII) yaitu $0,3164 \pm 0,0062$ g, dan untuk formula III (FIII) yaitu $0,3586 \pm 0,0105$ g. Urutan bobot *patch* dari yang paling kecil ke yang paling besar adalah FI, FII, dan FIII. Sehingga dari uji ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bobot antar formula yang disebabkan karena perbedaan konsentrasi polimer HPMC K15M yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi polimer maka bobot *patch* akan semakin besar.

Parameter keseragaman bobot yang baik dapat dilihat dari nilai CV yaitu apabila nilai CV kurang dari atau sama dengan 5%⁽²⁶⁾. Hasil uji keseragaman bobot yang dilakukan pada tiap formula didapatkan nilai CV kurang dari 5% artinya dapat dikatakan keseragaman bobotnya baik.

Menurut penelitian Pachisia *et al* (2012) menggunakan zat aktif glimepirid dengan kitosan sebagai polimer menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka akan menghasilkan *patch* yang bobotnya semakin besar⁽³²⁾.

4.1.3. Uji Ketebalan

Uji ketebalan *patch* dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman ketebalan *patch*. Bila *patch* memiliki ketebalan yang seragam diasumsikan memiliki bobot yang seragam pula sehingga dapat dikatakan kadar zat aktif yang terkandung juga seragam. Nilai rata-rata dan standar deviasi (SD) yang didapat dari uji ketebalan adalah sebagai berikut yaitu untuk formula I (FI) $0,34 \pm 0,008$ mm, formula II (FII) $0,53 \pm 0,010$ mm, dan formula III (FIII) $0,75 \pm 0,012$ mm. Hasil Uji ketebalan dapat dilihat pada tabel 4.4.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa ketebalan *patch* tiap formula seragam sebab nilai koefisien variansi yang diperoleh tidak lebih dari 5%. Sehingga kadar zat aktif yang terkandung dalam tiap formula dapat dianggap seragam pula. Namun ketebalan *patch* antar formula berbeda yaitu dari formula I hingga formula III ketebalannya semakin meningkat. Hal ini dipengaruhi oleh konsentrasi polimer

HPMC K15M dalam formulasi I hingga formulasi III yang semakin besar. Artinya ketebalan *patch* dipengaruhi oleh konsentrasi polimer.

Tabel.4.4. Hasil uji ketebalan *patch* Glibenklamid

Replikasi	FI (mm)	FII (mm)	FIII (mm)
1	0,35	0,52	0,75
2	0,35	0,54	0,75
3	0,36	0,52	0,77
4	0,34	0,54	0,74
5	0,34	0,53	0,74
Rata-rata (mm)	0,3480	0,5300	0,7500
SD (mm)	0,0084	0,0100	0,0122
CV (%)	2,4042	1,8868	1,6330

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Ketebalan *patch* berpengaruh terhadap kemudahan dan kenyamanan *patch* pada saat digunakan. Ukuran ketebalan *patch* yang baik adalah berkisar antara 0,5 – 1,0 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam penggunaannya⁽³³⁾. Berdasarkan hasil uji yang didapat, meskipun ketebalan dari tiap formula adalah seragam tetapi untuk FI ketebalannya tidak masuk dalam *range* nilai ketebalan *patch* yang baik yaitu 0,34 mm. Sedangkan untuk FII dan FIII ketebalannya masuk ke dalam nilai ketebalan *patch* yang baik yaitu masing-masing 0,53 mm dan 0,75 mm.

Menurut penelitian Pachisia *et al* (2012) menggunakan zat aktif glimepirid dengan kitosan sebagai polimer menunjukkan hasil semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka akan menghasilkan *patch* yang bobotnya semakin besar. Begitu pula dengan ketebalan *patch* yang dihasilkan akan semakin meningkat⁽³²⁾.

4.1.4. Uji pH

Dilihat dari parameter pH, *patch* yang baik adalah yang memiliki nilai pH sesuai dengan pH kulit yaitu berkisar antara 5,5 – 6,0⁽³⁴⁾. Karena apabila pH *patch* terlalu asam atau terlalu basa dapat menimbulkan iritasi kulit. Oleh sebab itu

dalam penelitian ini dilakukan uji pH matriks *patch* untuk mengetahui apakah pH *patch* yang dibuat telah sesuai dengan pH kulit ataukah belum.

Hasil uji pH matriks *patch* glibenklamid mendapatkan nilai rata-rata pH dan standar deviasi (SD) untuk formula I (FI) sebesar $4,96 \pm 0,011$; formula II (FII) sebesar $4,93 \pm 0,020$ dan formula III (FIII) sebesar $4,96 \pm 0,004$. Hasil tersebut menunjukkan, untuk matriks *patch* formula I, II dan III memiliki nilai pH yang hampir sama tetapi dapat dikatakan pH tersebut kurang baik karena tidak sesuai dengan *range* pH kulit meskipun nilainya sudah hampir mendekati. Hasil uji pH matriks *patch* glibenklamid dapat dilihat pada tabel 4.5.

Tabel.4.5. Hasil Uji pH Patch Glibenklamid

Replikasi	FI	FII	FIII
1	4,96	4,96	4,97
2	4,96	4,92	4,96
3	4,96	4,92	4,97
4	4,95	4,96	4,97
5	4,98	4,93	4,97
Rata-rata	4,9620	4,9380	4,9680
SD	0,0110	0,0205	0,0045
CV (%)	0,2208	0,4150	0,0900

Keterangan :

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

4.1.5. Uji *Folding Endurance*

Patch yang baik harus memiliki sifat yang kuat namun elastis. Integritas *patch* ketika diaplikasikan pada kulit ditunjukkan dengan daya tahan lipatan yang baik sehingga diharapkan *patch* tidak mudah sobek selama masa penggunaan. *Patch* yang mudah sobek menunjukkan sifatnya yang rapuh⁽³⁵⁾. Sedangkan *patch* dikatakan memiliki nilai daya tahan lipatan yang baik apabila dapat dilipat sebanyak 290-300 kali tanpa mengalami sobekan⁽²³⁾. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan uji *folding endurance* (daya tahan lipatan) untuk mengetahui berapa kali *patch* dapat dilipat hingga muncul sobekan. Uji ini dilakukan secara manual.

Salah satu komponen dalam formulasi *patch* yaitu *plasticizer*. *Plasticizer* adalah faktor yang dapat mempengaruhi elastisitas dan daya tahan lipatan *patch*.

Pada penelitian ini semua formula baik formula I, II, dan III dibuat dengan menggunakan kombinasi dua *plasticizer* yaitu polietilenglikol 400 (PEG 400) dan gliserin. Menurut penelitian yang dilakukan Kurnia *et al* (2013), penambahan *plasticizer* ke dalam formula mempengaruhi fleksibilitas dan karakteristik fisik yang baik. Penggunaan PEG 400 sebagai *plasticizer* tunggal menghasilkan lapisan yang rapuh. Namun ketika PEG 400 dikombinasikan dengan gliserin, lapisan menunjukkan karakteristik yang elastis, *folding endurance* dapat mencapai 300 kali dan adhesivitas yang baik pada membran kulit⁽³¹⁾.

Berdasarkan hasil penelitian Girani *et al* formulasi matriks *patch* glibenklamid menggunakan polimer kombinasi HPMC dengan eudragit RS 100 menghasilkan nilai *folding endurance* lebih dari 300⁽³⁶⁾.

Hasil uji *folding endurance* yang didapat menunjukkan tidak ada perbedaan daya tahan lipatan pada semua formula karena pada formula I, II, dan III menunjukkan daya tahan lipatan sebanyak 300 kali. Sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan konsentrasi polimer yang terkandung dalam matriks *patch* tidak mempengaruhi daya tahan lipatan. Hasil uji *folding endurance* dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6. Hasil uji *folding endurance* matriks *patch* glibenklamid

Formula	<i>Folding Endurance</i> (kali)*
F I	300
F II	300
F III	300

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

* = Uji dihentikan hingga 300 kali

4.1.6. Uji *Moisture Content*

Uji kandungan kelembaban atau *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan kelembaban (kadar air) dari matriks *patch* yang dibuat. Nilai tersebut dinyatakan dalam persen dari selisih bobot awal dengan bobot akhir *patch* setelah disimpan dalam desikator berisi dua buah *silica gel* selama 24 jam, dibagi dengan bobot awal. Kadar air yang rendah menandakan proses penguapan

pelarut yang sempurna. Selain itu kadar air yang rendah juga dapat menjaga *patch* lebih stabil, fleksibel, dan tidak rapuh⁽¹⁾.

Hasil dari uji ini mendapatkan rata-rata nilai kandungan kelembaban dan standar deviasi (SD) untuk formula I (FI) sebesar $2,99\% \pm 0,44$; formula II (FII) sebesar $2,47\% \pm 0,63$ dan formula III (FIII) sebesar $2,04\% \pm 0,60$. Untuk hasil uji *moisture content* FI, FII, dan FIII terlihat bahwa persen rata-rata kandungan kelembaban paling besar hingga paling kecil berturut-turut yaitu FI, FII, kemudian FIII. Hal ini menunjukkan bahwa semakin kecil konsentrasi polimer HPMC K15M yang digunakan kandungan kelembabannya akan semakin besar, meskipun tidak berbeda jauh. Hasil uji *moisture content* dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4.7. Hasil uji *moisture content* matriks *patch* glibenklamid

Replikasi	FI	FII	FIII
1	2,80	3,33	1,18
2	3,13	1,96	2,62
3	2,31	2,93	1,68
4	3,36	1,92	2,23
5	3,35	2,19	2,51
Rata-rata	2,99	2,47	2,04
SD	0,44	0,63	0,60
CV (%)	14,80	25,56	29,53

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

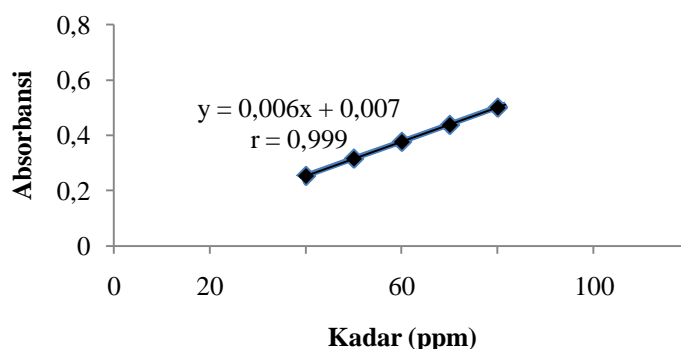
4.2. Penetapan Keseragaman Kadar Zat Aktif

Pada penelitian ini dilakukan uji penetapan keseragaman kadar zat aktif matriks *patch* glibenklamid menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Sebelumnya dilakukan verifikasi metode analisis dengan menentukan linieritas, akurasi, dan presisi

4.2.1. Linieritas

Parameter linieritas adalah nilai r (koefisien korelasi). Nilai r didapat dari regresi linier persamaan garis kurva baku larutan glibenklamid standar. Nilai r yang memenuhi syarat yaitu lebih dari $0,99^{(37)}$. Dari hasil persamaan regresi linier kurva baku glibenklamid didapatkan nilai *slope* (b)= 0,006, nilai *intercept* (a)=

0,007 dan nilai $r = 0,9999$. Artinya kurva baku yang didapat merupakan kurva yang linier.



Gambar 4.2. Grafik linieritas kurva baku glibenklamid dengan pelarut metanol

Linieritas menyatakan metode yang digunakan mampu menghasilkan suatu respon yang linier dan yang meningkat atau menurun secara linier sebanding dengan konsentrasi sampel dalam analit. Dalam persamaan garis lurus terdapat nilai a yaitu perpotongan garis lurus dengan sumbu y , dan b yaitu kemiringan garis tersebut⁽³⁷⁾.

4.2.2. Akurasi

Kedekatan antara hasil analisis dengan kadar yang sebenarnya ditunjukkan oleh parameter akurasi. Perhitungan akurasi akan menghasilkan persen perolehan kembali (*% recovery*) dari analit yang ditambahkan dengan nilai prasyarat *% recovery* yang baik adalah 90 – 110%⁽³⁸⁾. Dalam penelitian ini dilakukan uji akurasi 80%, 100% dan 120%. Hasil uji tersebut dapat dilihat pada tabel 4.8. Dari hasil *% recovery* yang didapat bisa disimpulkan bahwa metode yang digunakan akurat dan memenuhi syarat karena masuk dalam *range % recovery* yang baik..

Tabel 4.8. Hasil analisis persen *recovery*

Sampel	Kadar (ppm)	% Recovery
AK 80% R1	38,9962	97,4905
AK 80% R2	39,0011	97,5028
AK 80% R3	38,9887	97,4718
AK 100% R1	48,9776	97,9552
AK 100% R2	49,0296	98,0592
AK 100% R3	49,0495	98,0990
AK 120% R1	59,1721	98,6202
AK 120% R2	59,0730	98,4550
AK 120% R3	59,0656	98,4427

4.2.3. Presisi

Kedekatan atau keterulangan serangkaian hasil analisis yang diperoleh dari beberapa kali pengukuran pada sampel homogen yang sama dinyatakan sebagai nilai presisi. Parameter presisi ditunjukkan dengan nilai standar deviasi (SD) dan RSD. Presisi suatu metode dapat dianggap baik apabila nilai RSD (CV) kurang dari 2%⁽³⁸⁾. Dari analisis presisi yang dilakukan didapatkan nilai RSD (CV) sebesar 0,0278% sehingga dapat disimpulkan bahwa presisi dari metode yang digunakan adalah baik karena memenuhi prasyarat nilai RSD (CV) yang baik. Hasil analisis presisi metode dapat dilihat pada tabel 4.9.

Tabel 4.9. Hasil analisis presisi

Sampel	Kadar (ppm)	Rata-rata (ppm)	SD (ppm)	CV (%)
Presisi 1	60,4179	60,4270	0,0168	0,0278
Presisi 2	60,4229			
Presisi 3	60,4501			
Presisi 4	60,4080			
Presisi 5	60,4179			
Presisi 6	60,4452			

4.2.4. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi (LoD dan LoQ)

Batas deteksi atau LoD (*Limits of Detection*) adalah batas kadar minimum analit yang masih dapat dideteksi dengan suatu metode khusus, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi. Sedangkan batas kuantifikasi atau LoQ (*Limits of Quantification*) adalah batas kadar minimum yang dapat dikuantifikasi secara terandalkan⁽³⁷⁾. Artinya untuk nilai LoQ kuantifikasi parameter akurasi dan presisi harus dapat memenuhi syarat, sedangkan untuk LoD tidak harus.

Nilai LoD dan LoQ yang didapatkan adalah sebesar 0,3291 ppm dan 0,9974 ppm. Artinya batas kadar minimum analit yang masih dapat dideteksi oleh metode yang digunakan adalah sebesar 0,3291 ppm dan batas kadar minimum yang dapat dikuantifikasi secara terandalkan oleh metode yang digunakan adalah sebesar 0,9974 ppm.

4.2.5. Penetapan Keseragaman Kadar Zat Aktif

Dalam penelitian ini dilakukan uji penetapan keseragaman kadar zat aktif dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman kandungan zat aktif pada matriks *patch* dari tiap formula. Hasil penetapan keseragaman kadar zat aktif dapat dilihat pada tabel 4.10.

Tabel 4.10. Hasil penetapan kadar zat aktif matriks *patch* glibenklamid

Replikasi	Formula		
	F I	F II	F III
1	95,4678	95,5491	94,6150
2	94,9399	95,7927	94,7368
3	95,5491	96,8486	94,7775
4	94,0465	95,1429	94,8181
5	95,2242	94,9805	94,6150
6	95,0617	95,7521	94,4932
Rata-rata	95,0482	95,6777	94,6759
SD	0,5428	0,6601	0,1225
CV	0,5711	0,6899	0,1294

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Apabila kandungan zat aktif dalam tiap formula seragam maka diharapkan akan memberikan efek terapi yang seragam pula. Keseragaman kadar zat aktif pada tiap formulasi dipengaruhi oleh homogenitas adonan *patch* pada saat proses pembuatan. Bila campuran tersebut kurang homogen maka dapat mengakibatkan kandungan zat aktif pada tiap *patch* menjadi beragam. Sehingga penting untuk memastikan homogenitas campuran adonan *patch*.

Hasil uji penetapan kadar zat aktif diperoleh nilai rata-rata kadar zat aktif dan standar deviasi (SD) dalam formula I (FI) sebesar $95,05 \pm 0,54\%$; formula II (FII) sebesar $95,68 \pm 0,66\%$; dan formula III (FIII) sebesar $94,68 \pm 0,12\%$. Hasil ini masuk ke dalam *range* kadar zat aktif yang diizinkan yaitu antara 90 – 110%.

4.3. Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

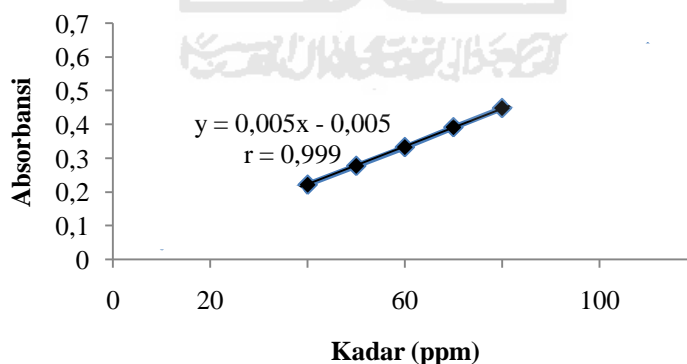
Uji penetrasi secara *in vitro* dilakukan untuk mengetahui kemampuan penetrasi obat dari matriks *patch* menembus kulit. Uji ini termasuk parameter yang krusial dalam formulasi *patch* sebab untuk bisa memberikan efek terapi, obat

harus terlebih dahulu masuk ke peredaran sistemik. Dari hasil uji ini dapat diketahui pengaruh perbedaan konsentrasi polimer HPMC K15M dari tiap formula terhadap kemampuan penetrasi obat. Namun sebelumnya terlebih dahulu dilakukan analisis linieritas serta batas deteksi (LoD) dan batas kuantifikasi (LoQ).

4.3.1. Linieritas

Parameter linieritas adalah nilai r (koefisien korelasi). Nilai r didapat dari regresi linier persamaan garis kurva baku larutan glibenklamid standar dalam pelarut metanol dan *buffer* fosfat. Nilai r yang memenuhi syarat yaitu lebih dari 0,99⁽³⁶⁾. Dari hasil regresi kurva baku didapatkan nilai *slope* (b)= 0,005, *intercept* (a)= -0,005, dan koefisien korelasi (r)= 0,9998. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa metode analisis yang digunakan adalah linier karena nilai r yang diperoleh memenuhi syarat nilai r yang baik yaitu lebih dari 0,997.

Linieritas menyatakan metode yang digunakan mampu menghasilkan suatu respon yang linier dan yang meningkat atau menurun secara linier sebanding dengan konsentrasi sampel dalam analit. Dalam persamaan garis lurus terdapat nilai a yaitu perpotongan garis lurus dengan sumbu y , dan b yaitu kemiringan garis tersebut⁽³⁷⁾. Grafik linieritas kurva baku glibenklamid dalam pelarut metanol dan *buffer* fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4.3. Grafik linieritas kurva baku glibenklamid dengan pelarut metanol dan *buffer* fosfat pH 7,4

4.3.2. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi (LoD dan LoQ)

Batas deteksi atau LoD (*Limits of Detection*) adalah batas kadar minimum analit yang masih dapat dideteksi dengan suatu metode khusus, meskipun tidak

selalu dapat dikuantifikasi. Sedangkan batas kuantifikasi atau LoQ (*Limits of Quantification*) adalah batas kadar minimum yang dapat dikuantifikasi secara terandalkan⁽³⁷⁾. Artinya untuk nilai LoQ kuantifikasi parameter akurasi dan presisi harus dapat memenuhi syarat, sedangkan untuk LoD tidak harus.

Dari persamaan regresi linier kurva baku glibenklamid standar dengan pelarut metanol dan *buffer* fosfat didapatkan nilai LoD sebesar 0,6449 ppm dan nilai LoQ sebesar 1,9542 ppm. Artinya batas kadar minimum analit yang masih dapat dideteksi oleh metode yang digunakan adalah sebesar 0,6449 ppm dan batas kadar minimum yang dapat dikuantifikasi secara terandalkan oleh metode yang digunakan adalah sebesar 1,9542 ppm.

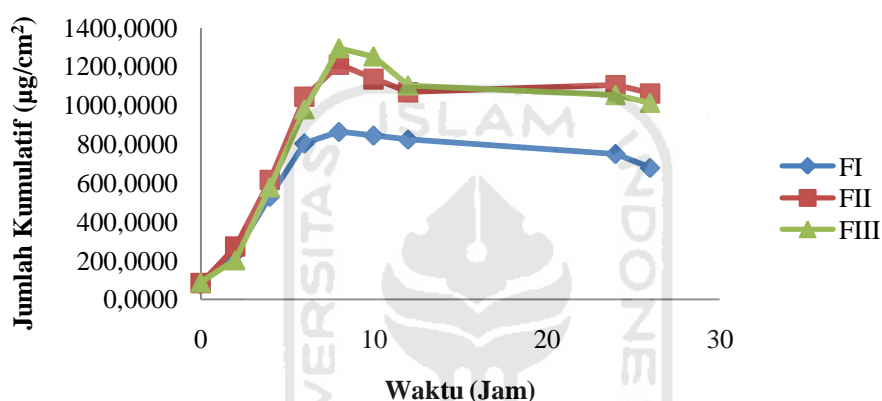
4.3.3. Penetrasi Glibenklamid Secara *In Vitro*

Pada penelitian ini dilakukan uji penetrasi matriks *patch* glibenklamid secara *in vitro* yang bertujuan untuk mengetahui jumlah obat yang dapat terpenetrasi menembus kulit dalam interval waktu tertentu. Namun dalam uji ini tidak menggunakan kulit sungguhan melainkan suatu membran yang diasumsikan sebagai kulit manusia yaitu membran *cellophane* serta suatu alat uji penetrasi yang diasumsikan sebagai tubuh manusia yaitu sel difusi *franz*. Dengan media berupa *buffer* fosfat pH 7,4 yang diasumsikan sebagai cairan tubuh manusia. Selain itu pada *buffer* fosfat tersebut ditambahkan zat peningkat kelarutan yaitu *sodium lauryl sulphate* (SLS) yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid dalam *buffer* fosfat.

Adanya pengaruh dari polimer HPMC K15M terhadap kemampuan penetrasi obat dari matriks *patch* ditunjukkan dengan parameter jumlah glibenklamid yang masuk ke dalam tubuh dalam satuan massa/cm² atau % penetrasi dan kecepatan penetrasi (*fluks*) glibenklamid melewati membran. Jumlah glibenklamid yang terpenetrasi paling banyak terjadi pada formula III (konsentrasi HPMC K15M 2,5%) pada jam ke-8 yaitu dengan jumlah kumulatif rata-rata sebesar 1293,12 µg/cm². Puncak jumlah kumulatif rata-rata untuk formula II (konsentrasi HPMC K15M 2%) terjadi pada jam ke-8 yaitu sebesar 1209,59 µg/cm². Sedangkan puncak jumlah kumulatif rata-rata untuk formula I

(konsentrasi HPMC K15M 1,5%) adalah sebesar 863,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ yang terjadi pada jam ke-8 dan merupakan yang paling kecil dibandingkan formula II dan III.

Dari hasil tersebut terlihat bahwa formula III dengan konsentrasi polimer HPMC K15M paling besar memberikan hasil penetrasi yang paling baik dilihat dari jumlah kumulatif rata-rata obat yang terpenetrasi, disusul kemudian formula II lalu formula I yang memiliki konsentrasi polimer HPMC K15M paling kecil. Sehingga dapat dikatakan bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC K15M berbanding lurus dengan kemampuan penetrasinya. Grafik jumlah kumulatif rata-rata glibenklamid yang terpenetrasi dapat dilihat pada gambar 4.4.



Gambar 4.4. Grafik jumlah kumulatif rata-rata penetrasi glibenklamid

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Selain dilihat dari jumlah kumulatif rata-rata glibenklamid yang terpenetrasi, pengaruh konsentrasi polimer HPMC K15M terhadap kemampuan penetrasi glibenklamid menembus membran juga dapat dilihat dari laju kecepatan penetrasi (*fluks*). Dari hasil uji yang dilakukan didapatkan nilai *fluks* untuk formula I yaitu 141,63 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$), formula II yaitu 192,77 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$), dan formula III yaitu 194,20 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$). Data hasil perhitungan kecepatan penetrasi (*fluks*) dapat dilihat pada tabel 4.11.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula III dengan konsentrasi polimer HPMC K15M terbesar menghasilkan nilai *fluks* paling tinggi, disusul kemudian formula II dan formula I dengan konsentrasi polimer HPMC K15M terkecil. Sehingga dapat dikatakan bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC K15M

dalam formula matriks *patch* glibenklamid berbanding lurus dengan peningkatan kecepatan penetrasi (*fluks*) yang dihasilkan. Selain itu dapat disimpulkan juga bahwa jumlah kumulatif rata-rata obat yang terpenetrasi sebanding dengan laju kecepatan penetrasi obat. Artinya semakin banyak jumlah kumulatif rata-rata obat yang terpenetrasi maka kecepatan penetrasinya pun akan semakin meningkat. Hal ini dibuktikan dengan hasil perhitungan jumlah rata-rata kumulatif obat yang terpenetrasi paling tinggi dan laju kecepatan penetrasi obat paling tinggi yaitu pada formula III.

Tabel 4.11. Hasil perhitungan kecepatan penetrasi

Formula	Jss rata-rata ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	SD ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	CV (%)
F I	141,63	10,05	7,09
F II	192,77	26,48	13,73
F III	194,20	41,43	21,33

Keterangan:

F I = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 1,5% (b/v)

F II = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2% (b/v)

F III = Formulasi dengan konsentrasi HPMC K15M 2,5% (b/v)

Menurut penelitian Mamatha *et al* (2010), peningkatan konsentrasi polimer HPMC yang dikombinasikan dengan eudragit RL dengan zat aktif lercanidipine hidroklorida menghasilkan peningkatan nilai kecepatan penetrasi (*fluks*) yang sebanding⁽³⁹⁾. Menurut penelitian Vora *et al* (2013) *patch* transdermal carvedilol dengan HPMC sebagai polimer menunjukkan semakin banyak jumlah obat yang terpenetrasi maka kecepatan penetrasi obat juga akan semakin meningkat⁽⁴⁰⁾.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

- 5.1.1. HPMC sebagai polimer mempengaruhi sifat fisik matriks *patch* transdermal glibenklamid dibuktikan dengan adanya perbedaan sifat fisik antar formula dengan konsentrasi HPMC yang berbeda. Sedangkan untuk kadar obat dalam tiap formula, HPMC terbukti tidak memberikan pengaruh yang signifikan karena dari tiap formulasi yang berbeda memiliki kadar obat yang hampir seragam.
- 5.1.2. Peningkatan konsentrasi HPMC dalam formula mempengaruhi peningkatan penetrasi glibenklamid dan kecepatan penetrasi (*fluks*).

5.2. SARAN

- 5.2.1. Etanol atau etil asetat dapat dipilih menjadi pelarut glibenklamid yang lebih aman digunakan
- 5.2.2. Senyawa yang dapat meningkatkan pH *patch* seperti TEA (trietanolamin) dapat digunakan untuk meningkatkan pH *patch* sehingga sesuai dengan pH kulit
- 5.2.3. Pelarut yang digunakan pada kurva baku untuk uji penetrasi *in vitro* perlu disesuaikan dengan kompartemen reseptor yang digunakan pada uji
- 5.2.4. Preparasi untuk analisis akurasi perlu dilakukan dengan cara yang sama dengan keseragaman kadar zat aktif
- 5.2.5. Uji stabilitas dan uji iritasi dapat dilakukan pada matriks *patch*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prajapati ST. Patel CG. Patel CN. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *ISRNP*. 2011;651909(1) :1-9
2. Widyahening IS. Graaf Y. Soewondo P. Glasziou P. Heijden G. Awareness, agreement, adoption and adherence to type 2 diabetes mellitus guidelines: a survey of Indonesian primary care physicians. *BMC Family Practice*. 2014;15(72):1-2
3. Sheehan MT. Current Therapeutic Options in Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Approach. *CM & R*. 2003;1(3):189-190
4. Mishra MK. Ray D. Barik BB. Microcapsules and Transdermal Patch: A Comparative Approach for Improved Delivery of Antidiabetic Drug. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(3):928-929
5. Sarkar G., et.al. Taro Corms Mucilago/HPMC Based Transderma Patch: An Efficient Delivery of Diltiazem Hydrochloride. *Ijbiomac*. 2014;66(2014):158-165
6. Ramkanth S. Design and Characterization of Matrix Type Transdermal Drug Delivery System Using Metoprolol Tartrate. *Intern. J. APR*. 2010;1(1):1-5
7. Gothoskar AV. Drug Delivery Systems: A Review. diambil dari: <http://www.free-eBooks.net>. diakses 21 Januari, 2016
8. Bharathi PR. Swasthi T. Madhavi B. Jasinth D. Priyanka CHC. Lakshmi BS. Formulation Development, In Vitro And In Vivo Evaluation Of Matrix Transdermal Systems Of Glibenclamide, *IJRPNS*. 2013;2(2):242 – 250
9. Sweetman SC. *Martindale 36 The Complete Drug Reference*, The Pharmaceutical Press, London, 2009; 345
10. Ahad A. Al-Saleh AA. Akhtar N. Al-Mohizea AM. Al-Jenoobi FI. Transdermal Delivery of Antidiabetic Drugs: Fomulation and Delivery Strategies. *J.drudis*. 2015;20(10):1217-1227
11. Ikatan Apoteker Indonesia. *ISO Indonesia volume 45*. PT ISFI. Jakarta, 2010; 263-273
12. Wibowo DS. *Anatomi Tubuh Manusia*. Gramedia Widiasarana Indonesia. Jakarta, 2008; 13
13. Parker S. *Ensiklopedia Tubuh Manusia*. Erlangga. Jakarta, 2009; 148-153
14. Syaifuddin. *Anatomi Tubuh Manusia untuk Mahasiswa keperawatan*. Edisi 2. Salemba Medika. Jakarta, 2009
15. Prabhakar D. Sreekanth J. Jayaveera KN. Transdermal Drug Delivery Patches : A Review. *JDDT*. 2013;3(4):213-221
16. Patel DS. Patel MV. Patel KN. Patel BA. Patel PA. Transdermal Patches: A Complete Review on Transdermal Drug Delivery System. *IJPRS*. 2012;1(1):62-77
17. Ansel H. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi 4. Universitas Indonesia Press. Jakarta, 1989
18. Mark RP. Robert L. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol*. 2008; 26(11):1261-1268

19. Patel D., et.al. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation*. 2012;1(4):78-87
20. Rastogi, et al. Enhancement of Skin Permeation of Glibenclamide from Ethyl Cellulose-Polyvinyl Pyrrolidone based Transdermal Patches Using Olive Oil and Mustard Oil as Penetration Enhancer: *In vitro*, *Ex-vivo* and *In vivo* Evaluation. *Drug D Let*. 2015;5(2):109-121
21. Nawazish A., et al. Type, Preparation and Evaluation of Transdermal Patch: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;2(4):2199-2233
22. Rowe RC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 4. Pharmaceutical Press. London, 2003
23. Kumar K. Sissodia N. Rai AK. Prajapati SK. Bradwaz P. Development and Evaluation of Matrix Type Transdermal Patches of Aspirin. *Orient J Chem*. 2008;24(2):486
24. Sanja D. Malgope A. Preparation of Carvedilol Transdermal Patch and the Effect of Propylene Glycol on Permeation. *IJPPS*. 2010;2(1):137-142
25. Abilash M. Kumar SSK. Parthiban S. Effect of Chemical Penetration Enhancer on the Transdermal Patches of Nimodipine. *IJAP*. 2013;3(2):65-69
26. Anonim. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 1994
27. Amjad M., et al. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Atenolol. *ARPB*. 2011;1(2):109-120
28. Machulata A. Ravikiran TN. Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches. *IJRPBS*. 2013;4(1):351-363
29. Mangilal T., et al. Formulation and Evaluation of Nitrendipine Loaded Transdermal Patch using HPMC- K 10 and Eudagrit RS 100 Polymers. *IJPRHS*. 2015;3(3):708-719
30. Rizki KS. *Formulasi dan Evaluasi Matriks Patch Transdermal Aspirin Menggunakan Isopropil Miristat Sebagai Pnenetration Enhancer*. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia; 2014
31. Putri KS. Surini S. Anwar E. Pregelatinized Cassava Starch Phtalate As Film-Forming Excipient for Transdermal Film of Ketoprofen. *AJPCR*. 2013;6(3):62-66
32. Pachisia N. Agrawal SS. Formulation, Development and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Glimepiride. *IJPPR*. 2012;2(1):1-8
33. Nugroho AK. *Sediaan Transdermal Solusi Masalah Terapi Obat*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta, 2013
34. Gavali P. Radhika PR. Sivakumar T. Design and Development of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Based Polymeric Film of Enalapril Maleate. *IJSR*. 2010;2(1):277
35. Chaudary H. Rana AC. Saini S. Singh G. Formulation and Evaluation of Fexofenadine Hydrochloride Transdermal Patch, *JDDT*, 2012;2(15):21-22.
36. Girani S. Patel D. Kavatekar M. Shahapur A. Vijapure V. Formulation and Evaluation of Matrix Type Transdermal Theurapeutic System Containing Glibenclamide. *EJPMR*. 2016;3(5):557-559
37. Watson DG. *Analisis Farmasi*. Edisi 2. EGC. Jakarta, 2010; 6-17

38. Gandjar I.G. Rohman A. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar Yogyakarta, 2010;15,469
39. Mamatha T., et al. Development of Matrix Type Transdermal Patches of Lercanidipine Hydrochloride: Physicochemical and in vitro Characterization. *DARU*. 2010;18(1):9-16
40. Vora N. Lin S. Madan PL. Development and In-Vitro Evaluation of An Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *AJPS*. 2013;8(2013):28-38



Lampiran 1. Hasil Uji Keseragaman Bobot

Formula	Bobot (g)	Rata-rata (g)	SD (g)	CV (%)
F I	0,257	0,2684	0,0090	3,3387
	0,264			
	0,266			
	0,277			
	0,278			
F II	0,310	0,3164	0,0062	1,9687
	0,312			
	0,316			
	0,318			
	0,326			
F III	0,343	0,3586	0,0105	2,9154
	0,353			
	0,363			
	0,366			
	0,368			

Lampiran 2. Hasil Uji Ketebalan

Formula	Ketebalan (mm)	Rata-rata (mm)	SD (mm)	CV (%)
F I	0,35	0,3480	0,0084	2,4042
	0,35			
	0,36			
	0,34			
	0,34			
F II	0,52	0,5300	0,0100	1,8868
	0,54			
	0,52			
	0,54			
	0,53			
F III	0,75	0,7500	0,0122	1,6330
	0,75			
	0,77			
	0,74			
	0,74			

Lampiran 3. Hasil Uji pH


Formula	pH	Rata-rata	SD	CV (%)
F I	4,96	4,9620	0,0110	0,2208
	4,96			
	4,96			
	4,95			
	4,98			
F II	4,96	4,9380	0,0205	0,4150
	4,92			
	4,92			
	4,96			
	4,93			
F III	4,97	4,9680	0,0045	0,0900
	4,96			
	4,97			
	4,97			
	4,97			

Lampiran 4. Hasil Uji Moisture Content

Formula	Bobot Awal (g)	Bobot Akhir (g)	Moisture Content (%)	Rata-rata (%)	SD (%)	CV (%)
F I	0,257	0,25	2,80	2,99	0,44	14,80
	0,264	0,26	3,13			
	0,266	0,26	2,31			
	0,277	0,27	3,36			
	0,278	0,27	3,35			
F II	0,31	0,30	3,33	2,47	0,63	25,56
	0,312	0,31	1,96			
	0,316	0,31	2,93			
	0,318	0,31	1,92			
	0,326	0,32	2,19			
F III	0,343	0,34	1,18	2,04	0,60	29,53
	0,353	0,34	2,62			
	0,363	0,36	1,68			
	0,366	0,36	2,23			
	0,368	0,36	2,51			

Lampiran 5. Sertifikat Analisis Glibenklamid

1/3/25 of 12 BB-12/0596



USV LIMITED

CERTIFICATE OF ANALYSIS (Finished Product)	
Product Name: Glibenclamide BP (Micronised)	
Batch No.	01007856 ✓
Batch Size	71.060 KG
Mfg. Date	May-2012
Exp. Date	Apr-2017 ✓
Retest Date	-
Specification Id (Doc. Ref. No.)	40009514/18/19
Specification Rev. No.	7
A.R. No.	CHFP12002617

S. No.	TEST	RESULT	STANDARD
	[phenyl]Sulphonyl carbamate)		
3.3	Any other impurity	Below disregard limit	Not more than 0.20%
3.4	Not more than two such impurities-1	Below disregard limit	Not more than 0.10%
3.5	Not more than two such impurities-2	Below disregard limit	Not more than 0.10%
3.6	Total of other Impurities	Below disregard limit	Not more than 0.50%
4	Heavy metals	Less than 20 ppm	Not more than 20 ppm
5	Loss on drying (at 105°C ± 2°C)	0.28 %	Not more than 1.00 % w/w.
6	Sulphated ash	0.04 %	Not more than 0.10% w/w.
7	Assay for glibenclamide (On dried basis)	99.5 %	99.0% to 101.0% w/w
8	Particle size (By Malvern Analyser)		
8.1	Less than 40 µm	100.00 %	100.00%
9	Residual solvent		
9.1	Acetone	10 ppm	Not more than 500 ppm.
9.2	Methanol	452 ppm	Not more than 2000 ppm.

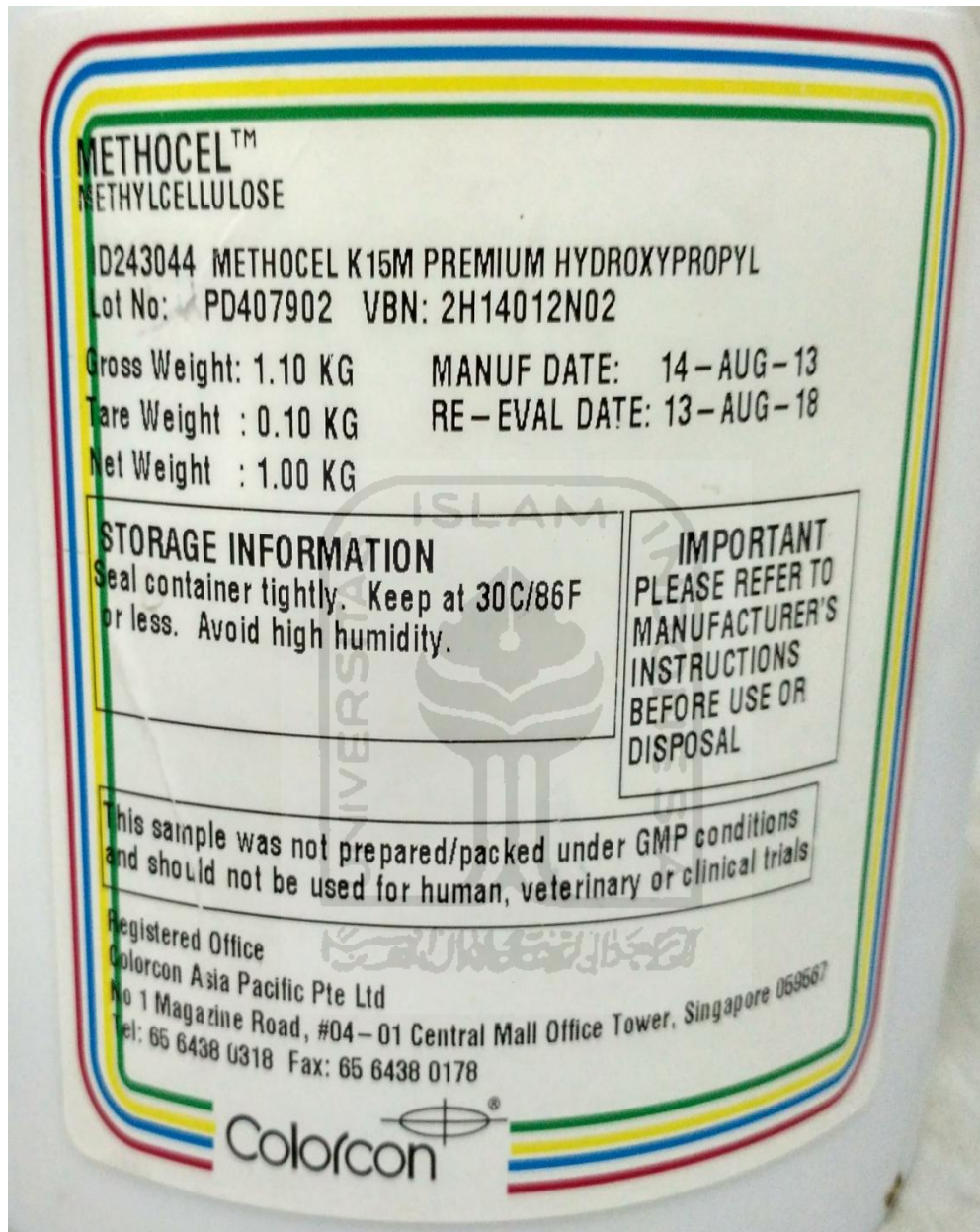
Remarks: APPROVED (Sample Conforms to above Specification)

Checked By	Vijaykumar Chavan	Approved By	Mangesh Joshi
Checked On	Jun 22, 2012 12:54	Approved On	Jun 22, 2012 13:15
Printed by:	Chandrakant Wagh	Printed on:	Jun 22, 2012 14:07
		Copy No.:	3
		Page No.:	2 / 2

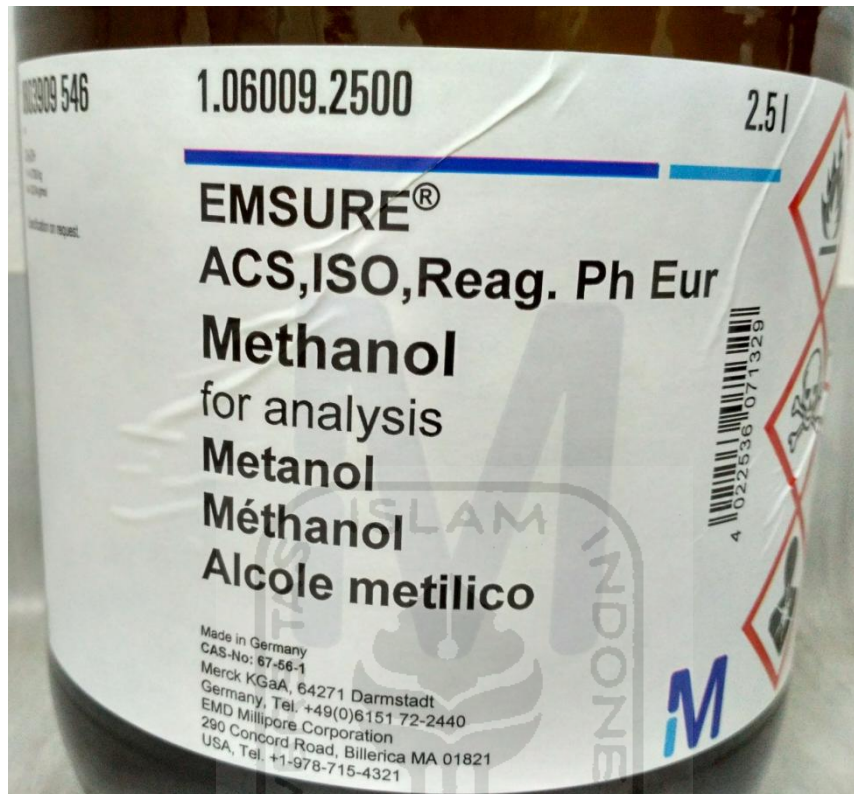
Note: This document has been generated electronically and is valid without signature.
 Address: B-1/8, MIDC, Lote-Parahuram Ind. Area, Taluka Khed, Dist. Ratnagiri-415 722, Maharashtra, India, Tel:+(91) 2356 272242, Fax:+(91)2356 272405.

Format No. LQC-SOP-0418

CONFIDENTIAL-USV

Lampiran 6. Sertifikat Analisis HPMC K15M

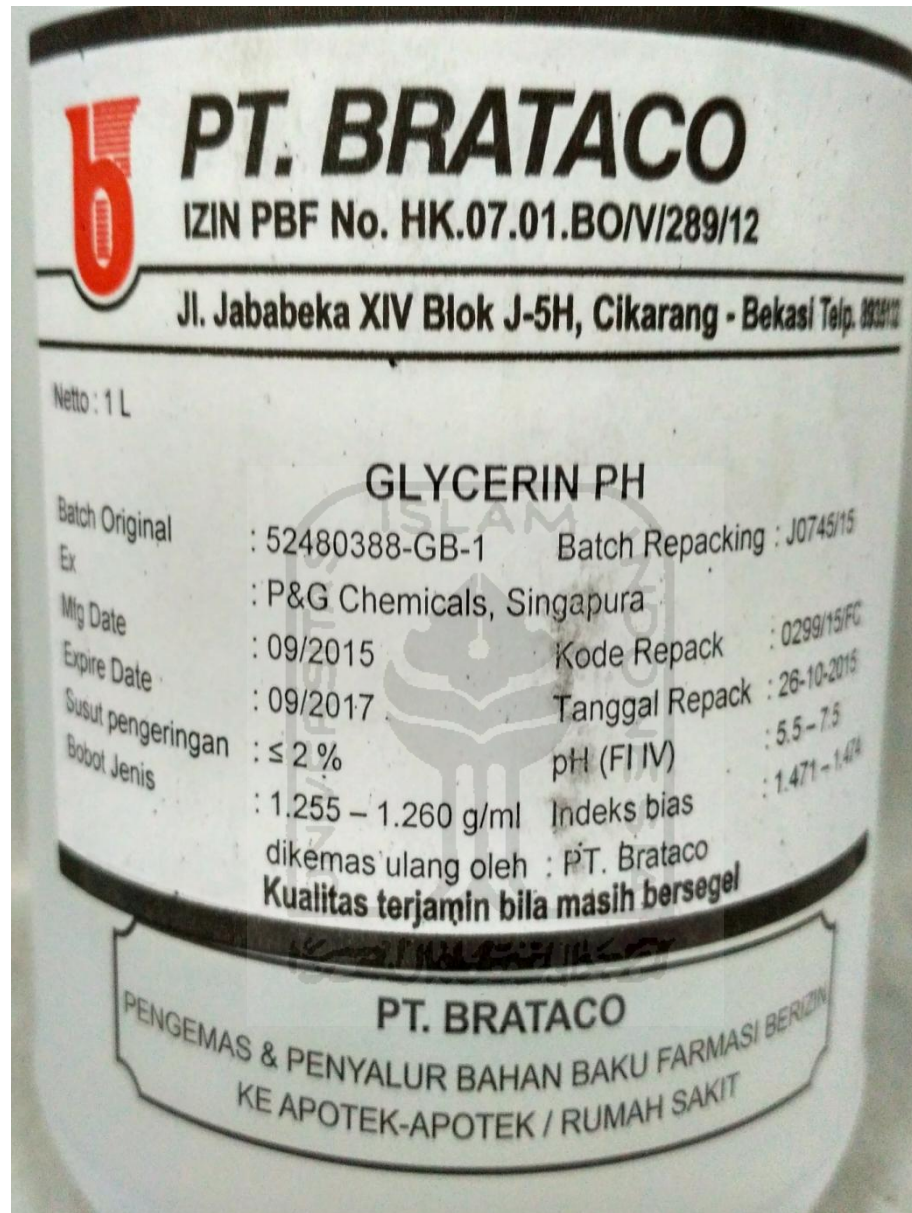
Lampiran 7. Sertifikat Analisis Metanol

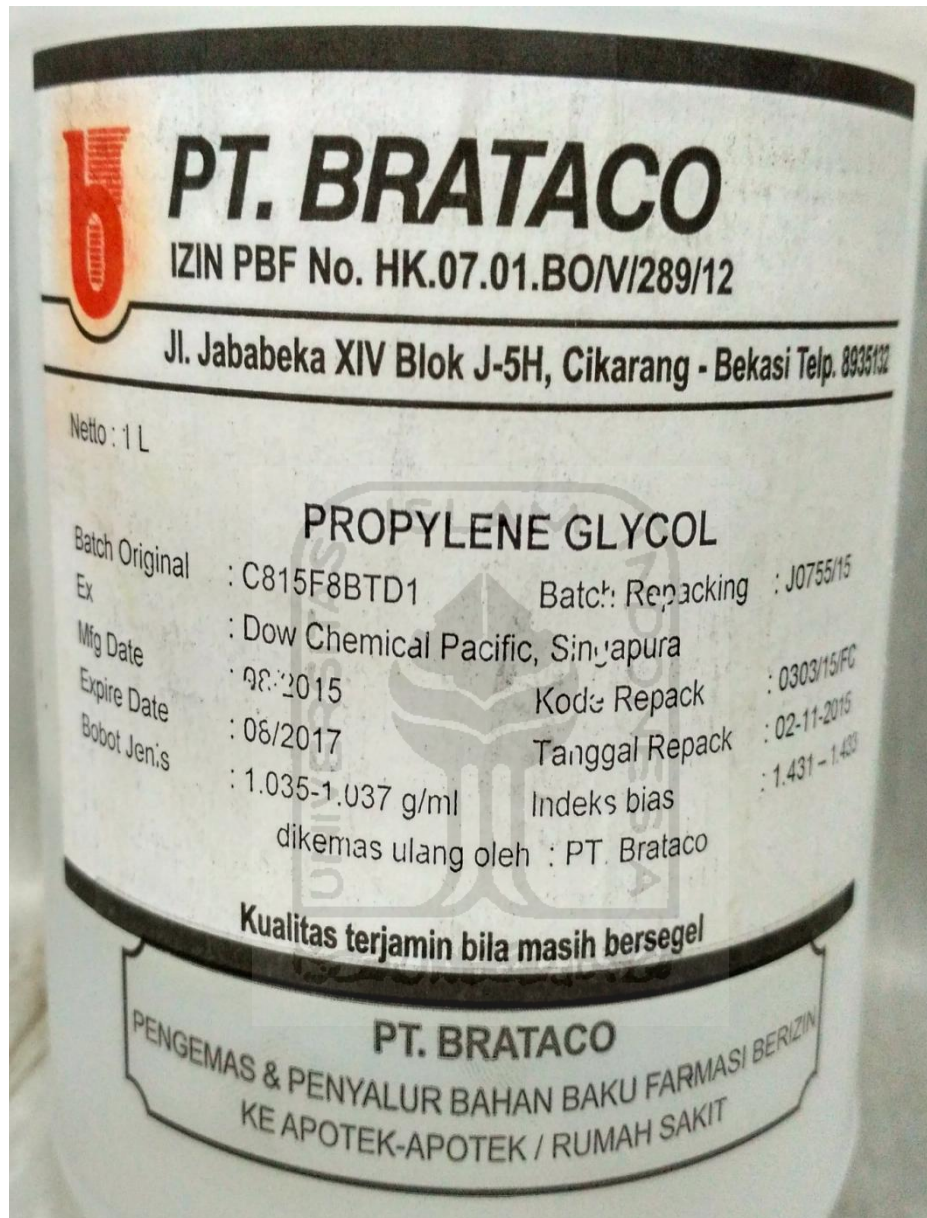


Lampiran 8. Sertifikat Analisis PEG 400

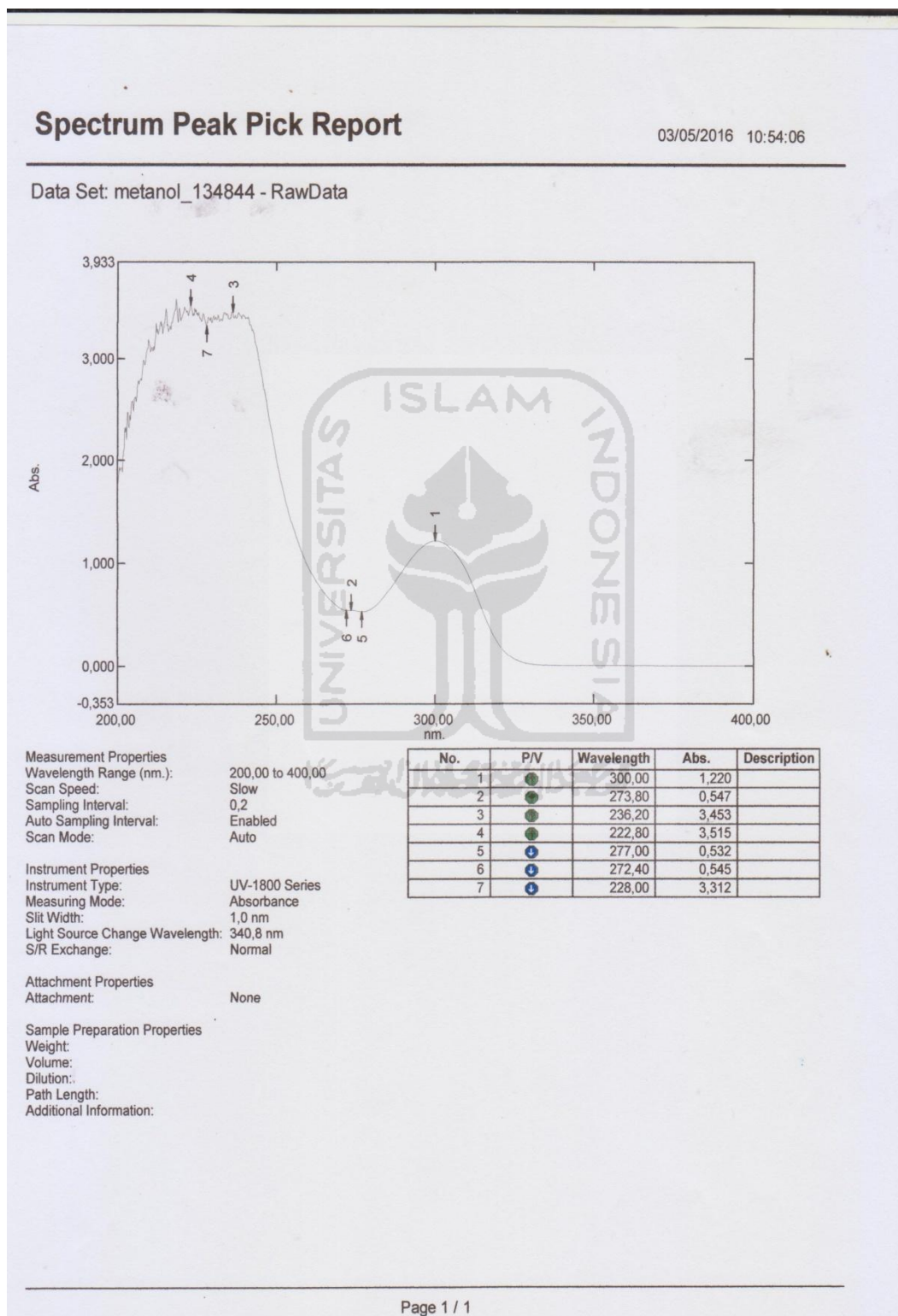


Lampiran 9. Sertifikat Analisis Gliserin



Lampiran 10. Sertifikat Analisis Propilenglikol

Lampiran 11. Hasil *Scanning* Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid dalam Pelarut Metanol

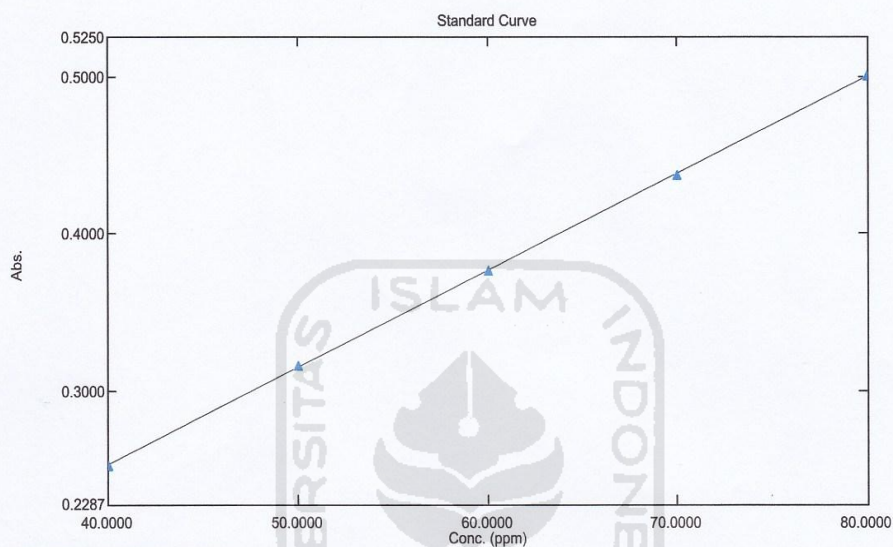


Lampiran 12. Kurva Baku Glibenklamid dalam Pelarut Metanol

Standard Table Report

02/05/2016 12:27:26 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\kurva metanol intan.pho

Correlation Coefficient $r^2 = 0.99997$

Standard Table

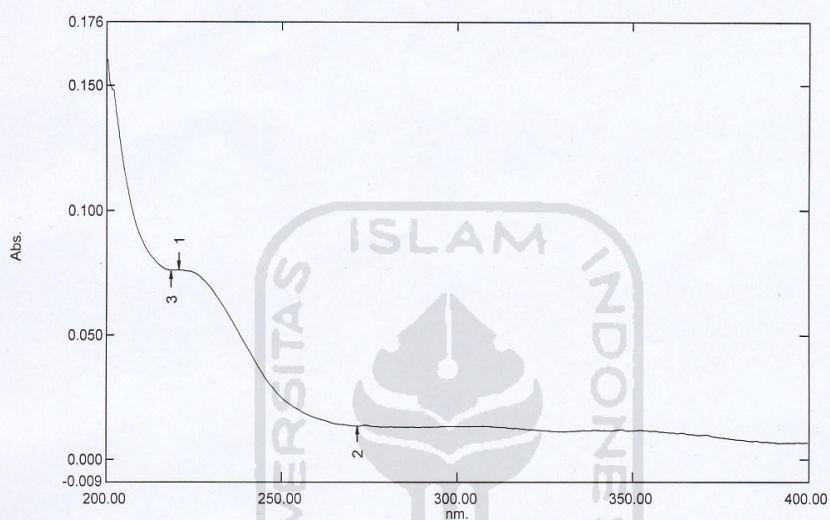
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Wgt.Factor	Comments
1	std 1	Standard	<	40.0000	0.1962	1.0000	
2	std 1.1	Standard	<	40.0000	0.2534	1.0000	
3	std 2	Standard	<	50.0000	0.3159	1.0000	
4	std 3	Standard	<	60.0000	0.3766	1.0000	
5	std 4	Standard	<	70.0000	0.3178	1.0000	
6	std 5	Standard	<	80.0000	0.5003	1.0000	
7	std 4.1	Standard	<	70.0000	0.4409	1.0000	
8	std 4.2	Standard	<	70.0000	0.4491	1.0000	
9	std 4.3	Standard	<	70.0000	0.4369	1.0000	
10	std 4.4	Standard	<	70.0000	0.4377	1.0000	
11	std 4.5	Standard	<	70.0000	0.4443	1.0000	
12							

Lampiran 13. Hasil *Scanning* Panjang Gelombang Maksimum *Patch* Blanko dalam Pelarut Metanol

Spectrum Peak Pick Report

17/06/2016 01:50:53 PM

Data Set: lamda maks blanko intan - RawData



[Measurement Properties]
Wavelength Range (nm.):
Scan Speed:
Sampling Interval:
Auto Sampling Interval:
Scan Mode:

200.00 to 400.00
Medium
0.2
Enabled
Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	220.80	0.076	
2	⊕	271.40	0.013	
3	⊕	218.60	0.076	

[Instrument Properties]

Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]

Attachment: None

[Operation]

Threshold: 0.0010000
Points: 4
InterPolate: Disabled
Average: Disabled

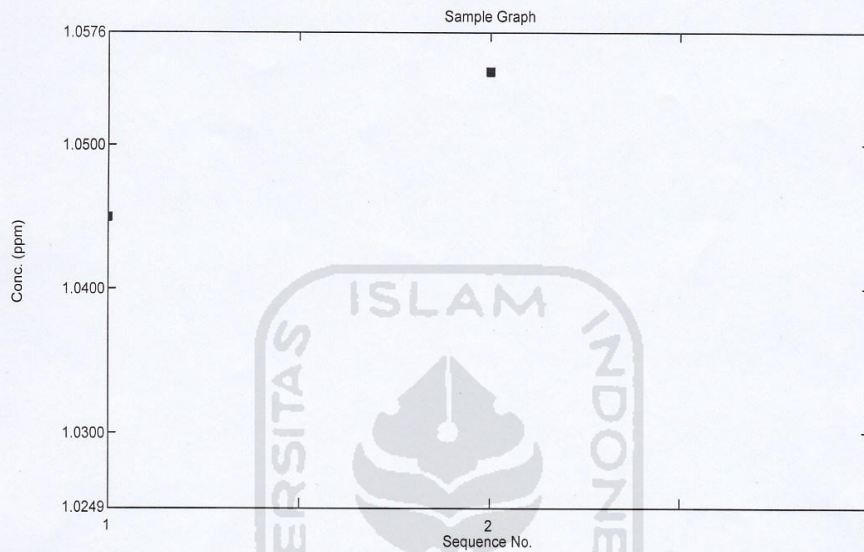
[Sample Preparation Properties]

Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Lampiran 14. Hasil Analisis Patch Blanko dalam Pelarut Metanol**Sample Table Report**

17/06/2016 01:53:00 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\BLANKO INTAN 2.pho



Sample Table

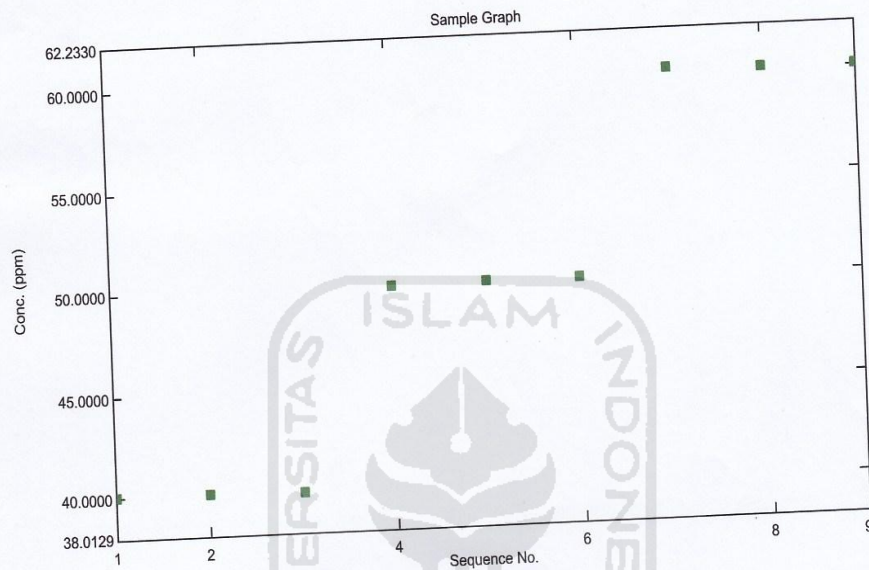
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	R1	Unknown		1.0450	0.0138	
2	R2	Unknown		1.0549	0.0139	
3	R3	Unknown		1.0276	0.0137	
4						

Lampiran 15. Hasil Analisis Akurasi

Sample Table Report

02/05/2016 12:13:12 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTANAKURASI.pho



Sample Table						
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	AK 80	Unknown		40.0387	0.2539	
2	AK 80	Unknown		40.0436	0.2539	
3	AK 80	Unknown		40.0312	0.2538	
4	AK 100	Unknown		50.0201	0.3153	
5	AK 100	Unknown		50.0721	0.3156	
6	AK 100	Unknown		50.0920	0.3158	
7	AK 120	Unknown		60.2146	0.3781	
8	AK 120	Unknown		60.1155	0.3775	
9	AK 120	Unknown		60.1081	0.3774	
10						

Lampiran 16. Hasil Analisis Persen Recovery

Sampel	Kadar sampel uji (ppm)	Kadar sampel blanko (ppm)	Kadar sampel uji - sampel blanko (ppm)	FP	Kadar sebelum diencerkan (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	% Recovery
AK 80% R1	40,0387	1,0425	38,9962	4	155,9848	160	97,4905
AK 80% R2	40,0436	1,0425	39,0011	4	156,0044	160	97,5028
AK 80% R3	40,0312	1,0425	38,9887	4	155,9548	160	97,4718
AK 100% R1	50,0201	1,0425	48,9776	4	195,9104	200	97,9552
AK 100% R2	50,0721	1,0425	49,0296	4	196,1184	200	98,0592
AK 100% R3	50,0920	1,0425	49,0495	4	196,1980	200	98,0990
AK 120% R1	60,2146	1,0425	59,1721	4	236,6884	240	98,6202
AK 120% R2	60,1155	1,0425	59,0730	4	236,2920	240	98,4550
AK 120% R3	60,1081	1,0425	59,0656	4	236,2624	240	98,4427

Contoh Perhitungan Persen Recovery dari Akurasi 80% Replikasi 1

Kadar sampel uji = 40,0387 ppm

Kadar sampel blanko = 1,0425 ppm

Kadar sampel uji – Kadar sampel blanko = 38,9962 ppm

Kadar sebelum diencerkan = kadar terukur x faktor pengenceran = 38,9962 ppm x 4 = 155,9848 ppm

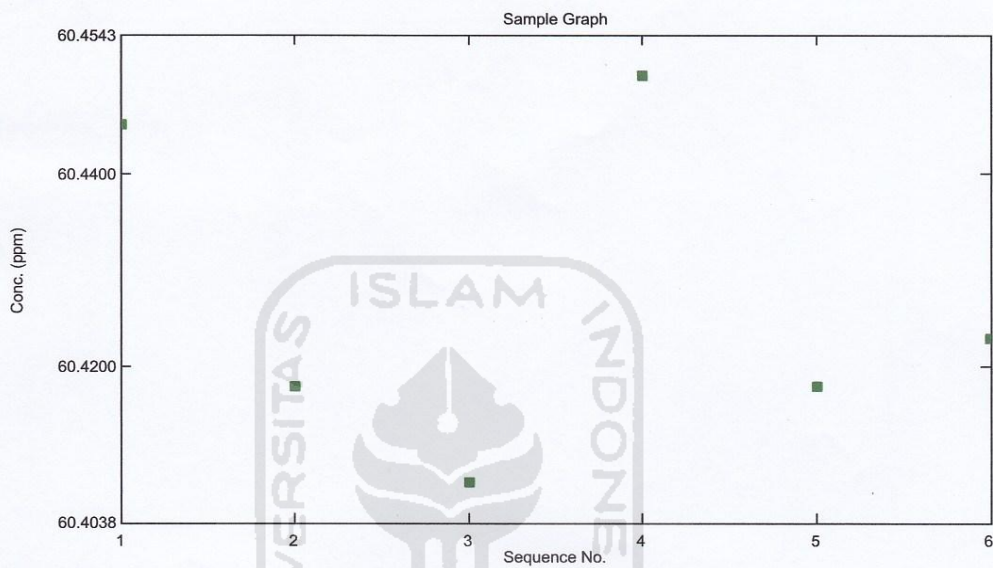
$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{Kadar sebelum diencerkan}}{\text{Kadar teoritis}} \times 100\% = \frac{155,9848 \text{ ppm}}{160 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,4905 \%$$

Lampiran 17. Hasil Analisis Presisi

Sample Table Report

02/05/2016 12:14:06 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan presisi.pho



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	R6	Unknown		60.4452	0.3795	
2	R5	Unknown		60.4179	0.3793	
3	R4	Unknown		60.4080	0.3793	
4	R3	Unknown		60.4501	0.3795	
5	R1	Unknown		60.4179	0.3793	
6	R2	Unknown		60.4229	0.3794	
7						

Lampiran 18. Hasil Perhitungan Presisi

Sampel	Absorbansi	Kadar (ppm)	Rata-rata (ppm)	SD (ppm)	CV (%)
Presisi 1	0,3793	60,4179			
Presisi 2	0,3794	60,4229			
Presisi 3	0,3795	60,4501	60,4270	0,0168	0,0278
Presisi 4	0,3793	60,4080			
Presisi 5	0,3793	60,4179			
Presisi 6	0,3795	60,4452			

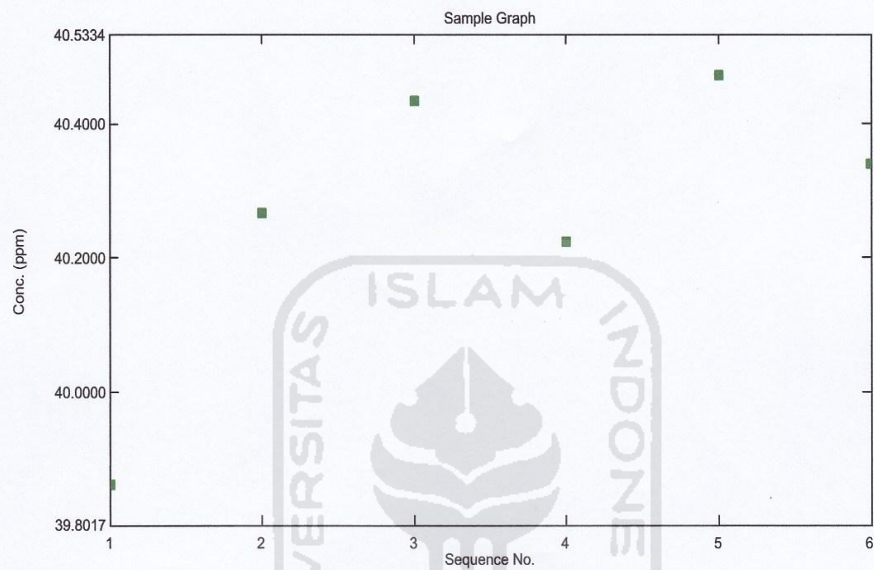


Lampiran 19. Hasil Analisis Keseragaman Kadar Zat Aktif FI

Sample Table Report

28/04/2016 11:05:08 AM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\DC INTAN 1,5%.pho



Sample Table

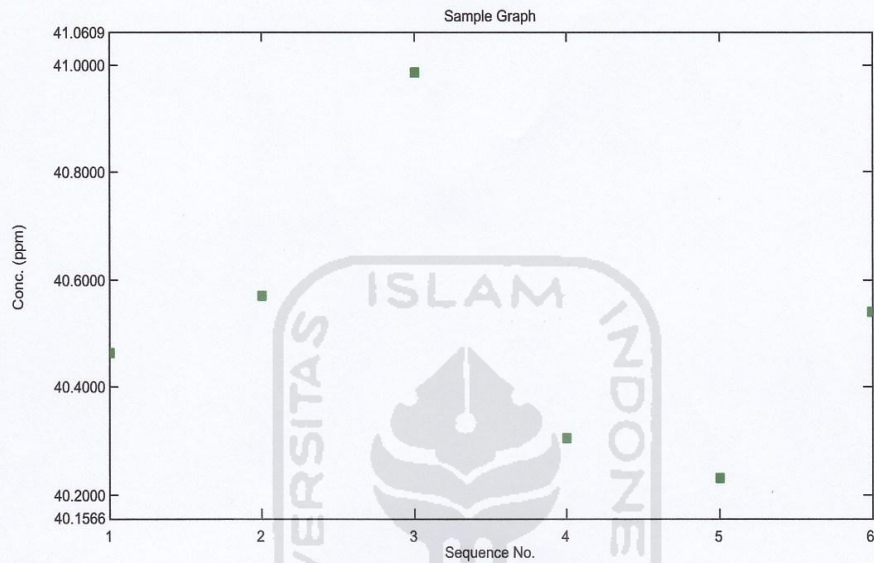
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	R4	Unknown		39.8627	0.2528	
2	R6	Unknown		40.2667	0.2553	
3	R1	Unknown		40.4352	0.2563	
4	R2	Unknown		40.2246	0.2550	
5	R3	Unknown		40.4724	0.2565	
6	R2	Unknown		40.3411	0.2557	
7						

Lampiran 20. Hasil Analisis Keseragaman Kadar Zat Aktif FII

Sample Table Report

28/04/2016 11:06:16 AM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\DC INTAN 2%.pho



Sample Table

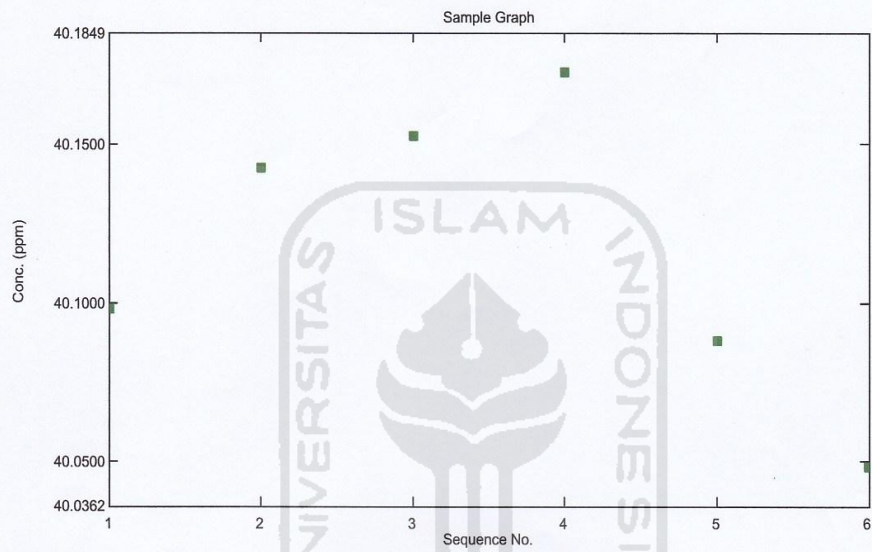
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	R1	Unknown		40.4650	0.2565	
2	R2	Unknown		40.5691	0.2571	
3	R3	Unknown		40.9855	0.2597	
4	R4	Unknown		40.3064	0.2555	
5	R5	Unknown		40.2320	0.2551	
6	R6	Unknown		40.5418	0.2570	
7						

Lampiran 21. Hasil Analisis Keseragaman Kadar Zat Aktif FIII

Sample Table Report

25/04/2016 05:42:57 PM

File Name: C:\EVA\gliben 12613199\DC INTAN 2,5%.pho



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL300.0	Comments
1	R1.1	Unknown		40.0982	0.2542	
2	R2	Unknown		40.1428	0.2545	
3	R3	Unknown		40.1527	0.2546	
4	R4	Unknown		40.1725	0.2547	
5	R5	Unknown		40.0882	0.2542	
6	R6	Unknown		40.0486	0.2539	
7						

Lampiran 22. Hasil Uji Keseragaman Kadar Zat Aktif

Sampel	Absorbansi sampel uji	Absorbansi sampel blanko	Absorbansi sampel uji - sampel blanko	Kadar terukur (ppm)	FP	Kadar sebelum diencerkan (ppm)	Kadar teoritis(ppm)	% Kadar	Rata-rata (%)	SD (%)	CV (%)
F1 R1	0,2563	0,0138	0,2425	38,1871	5	190,9357	200	95,4678	95,0482	0,5428	0,5711
F1 R2	0,2550	0,0138	0,2412	37,9760	5	189,8798	200	94,9399			
F1 R3	0,2565	0,0138	0,2427	38,2196	5	191,0981	200	95,5491			
F1 R4	0,2528	0,0138	0,2390	37,6186	5	188,0929	200	94,0465			
F1 R5	0,2557	0,0138	0,2419	38,0897	5	190,4483	200	95,2242			
F1 R6	0,2553	0,0138	0,2415	38,0247	5	190,1235	200	95,0617			
F2 R1	0,2565	0,0138	0,2427	38,2196	5	191,0981	200	95,5491	95,6777	0,6601	0,6899
F2 R2	0,2571	0,0138	0,2433	38,3171	5	191,5854	200	95,7927			
F2 R3	0,2597	0,0138	0,2459	38,7394	5	193,6972	200	96,8486			
F2 R4	0,2555	0,0138	0,2417	38,0572	5	190,2859	200	95,1429			
F2 R5	0,2551	0,0138	0,2413	37,9922	5	189,9610	200	94,9805			
F2 R6	0,2570	0,0138	0,2432	38,3008	5	191,5042	200	95,7521			
F3 R1	0,2542	0,0138	0,2404	37,8460	5	189,2300	200	94,6150	94,6759	0,1225	0,1294
F3 R2	0,2545	0,0138	0,2407	37,8947	5	189,4737	200	94,7368			
F3 R3	0,2546	0,0138	0,2408	37,9110	5	189,5549	200	94,7775			
F3 R4	0,2547	0,0138	0,2409	37,9272	5	189,6361	200	94,8181			
F3 R5	0,2542	0,0138	0,2404	37,8460	5	189,2300	200	94,6150			
F3 R6	0,2539	0,0138	0,2401	37,7973	5	188,9864	200	94,4932			

Lampiran 23. Contoh Perhitungan Keseragaman Kadar Zat Aktif dari FI
Replikasi 1

Absorbansi sampel uji = 0,2563

Absorbansi sampel blanko = 0,0138

Absorbansi sampel uji – absorbansi sampel blanko = 0,2425

Persamaan kurva baku

$Y = bx + a$

$Y = 0,006156 (x) + 0,00742$

Kadar terukur

$0,2425 = 0,006156 (x) + 0,00742$

$x = 38,1871 \text{ ppm}$

Kadar sebelum diencerkan = kadar terukur x faktor pengenceran

= $38,1871 \text{ ppm} \times 5$

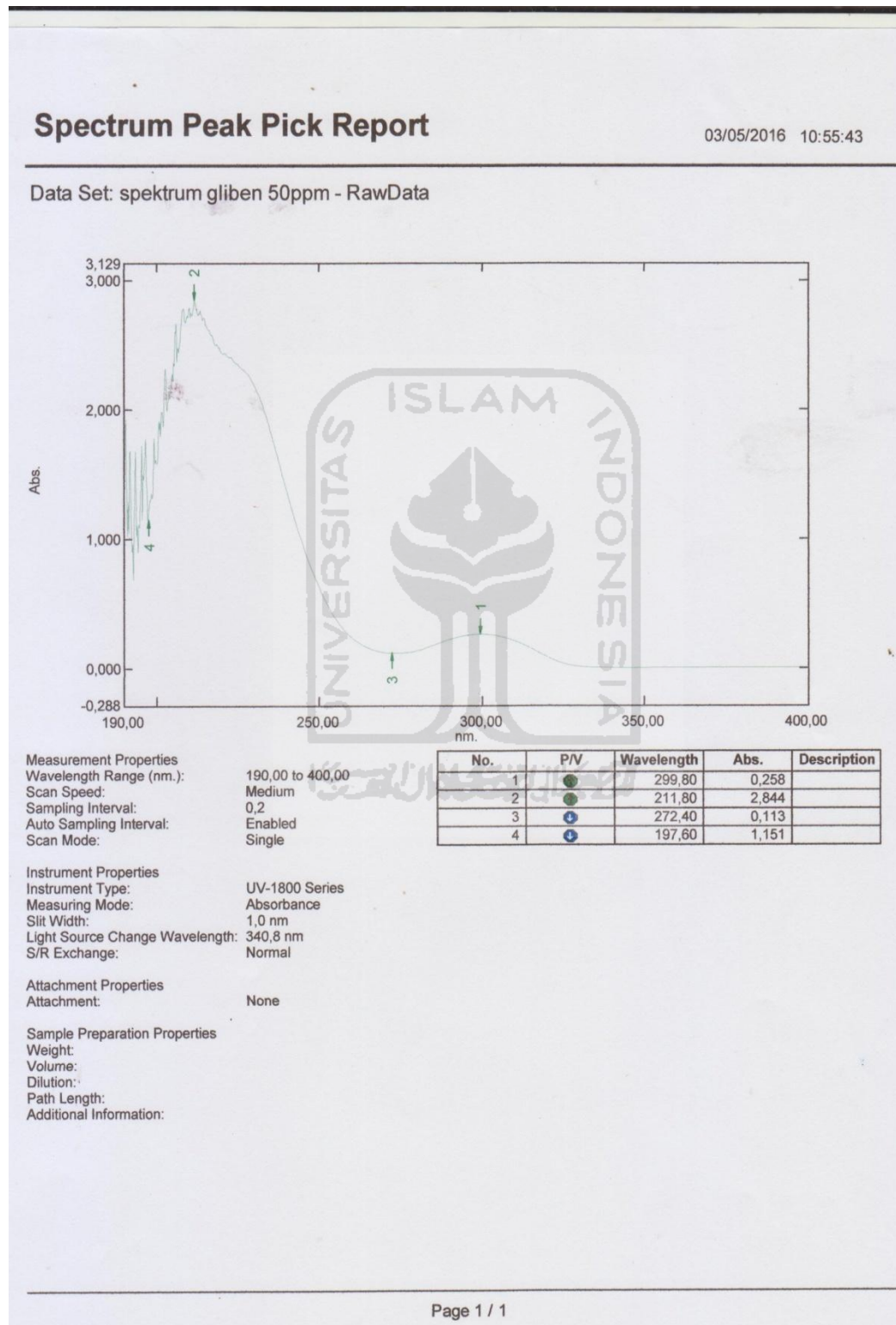
= $190,9357 \text{ ppm}$

$\% \text{ kadar} = \frac{\text{Kadar sebelum diencerkan}}{\text{Kadar teoritis}}$

= $\frac{190,9357 \text{ ppm}}{200 \text{ ppm}}$

= $95,4678 \%$

Lampiran 24. Hasil *Scanning* Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid dalam Pelarut *Buffer* Fosfat pH 7,4

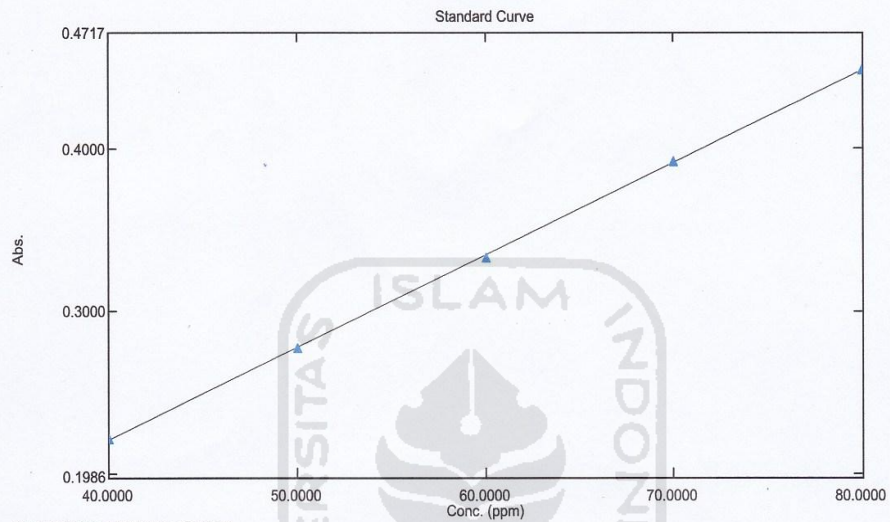


Lampiran 25. Kurva Baku Glibenklamid dalam Pelarut *Buffer* Fosfat pH 7,4

Standard Table Report

02/05/2016 12:28:43 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\kurva buffer intan fix.pho



Correlation Coefficient $r^2 = 0.99989$
 Multiple Correlation Coefficient $r^2 = 0.99989$

Standard Table

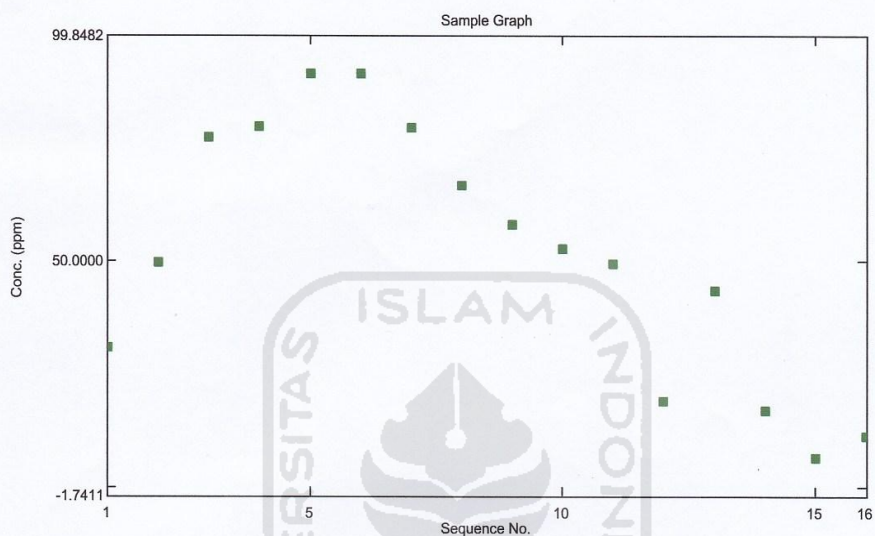
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Wgt.Factor	Comments
1	std 1	Standard		40.0000	0.2222	1.0000	
2	std 1.1	Standard	✓	40.0000	0.2252	1.0000	
3	std 2	Standard		50.0000	0.2779	1.0000	
4	std 3	Standard		60.0000	0.3334	1.0000	
5	std 4	Standard	✓	70.0000	0.3900	1.0000	
6	std 5	Standard		80.0000	0.4490	1.0000	
7	std 1.2	Standard	✓	40.0000	0.2269	1.0000	
8	std 5.1	Standard	✓	80.0000	0.4535	1.0000	
9	std 2.1	Standard	✓	50.0000	0.2810	1.0000	
10	std 3.1	Standard	✓	60.0000	0.3430	1.0000	
11	std 4.1	Standard		70.0000	0.3923	1.0000	
12							

Lampiran 26. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 1

Sample Table Report

02/05/2016 12:15:33 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F1 R1.pho



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R1 1J	Unknown		31.1686	0.1712	
2	R1 3J	Unknown		49.9307	0.2778	
3	R1 4J	Unknown		77.3834	0.4337	
4	R1 5J	Unknown		79.7851	0.4473	
5	R1 6J	Unknown		91.3824	0.5132	
6	R1 7J	Unknown		91.3609	0.5131	
7	R1 8J	Unknown		79.5943	0.4462	
8	R1 9J	Unknown		66.6618	0.3728	
9	R1 10J	Unknown		58.2882	0.3252	
10	R1 11J	Unknown		52.6413	0.2932	
11	R1 12J	Unknown		49.5277	0.2755	
12	R1 24J	Unknown		19.2462	0.1035	
13	R1 2J	Unknown		43.5585	0.2416	
14	R1 25J	Unknown		16.9493	0.0904	
15	R1 26J	Unknown		6.7247	0.0323	
16	R1 0J	Unknown		11.3078	0.0584	
17						

Lampiran 27. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 1

Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0584	11,3099	0	11,3099	135,7183	0,0000	135,7183	135,7183	76,8398	2,7144
2	0,2416	43,5634	0	43,5634	522,7606	33,9296	556,6901	420,9718	238,3422	8,4194
4	0,4337	77,3838	0	77,3838	928,6056	164,6197	1093,2254	957,5070	542,1130	19,1501
6	0,5132	91,3803	0	91,3803	1096,5634	396,7711	1493,3345	1357,6162	768,6433	27,1523
8	0,4462	79,5845	0	79,5845	955,0141	670,9120	1625,9261	1490,2077	843,7128	29,8042
10	0,3252	58,2817	0	58,2817	699,3803	909,6655	1609,0458	1473,3275	834,1557	29,4665
12	0,2755	49,5317	0	49,5317	594,3803	1084,5106	1678,8908	1543,1725	873,6999	30,8635
24	0,1035	19,2500	0	19,2500	231,0000	1233,1056	1464,1056	1328,3873	752,0947	26,5677
26	0,0323	6,7148	0	6,7148	80,5775	1290,8556	1371,4331	1235,7148	699,6262	24,7143

Lampiran 28. Contoh Perhitungan Jumlah Kumulatif Glibenklamid yang Terpenetrasi dari FI Replikasi 1

(mengandung HPMC 1,5%) pada jam ke-12

Absorbansi (y) = 0,2755

Persamaan regresi linear : $y = bx + a$; $y = 0,00568x - 0,00584$

Kadar terukur (x) = 49,5317 μ g/ml

Faktor pengenceran (FP) = 0

Konsentrasi *real* = 49,5317 μ g/ml

Jumlah = kadar *real* x volume sel difusi franz

$$= 49,5317\mu\text{g/ml} \times 12 \text{ ml} = 594,3803\mu\text{g}$$

Faktor koreksi = (kadar *real* x volume pengambilan)+faktor koreksi jam ke-6

$$= (49,5317\mu\text{g/ml} \times 3 \text{ ml}) + 909,6655$$

$$= 1084,5106\mu\text{g}$$

Bobot terkoreksi = jumlah + faktor koreksi

$$= 594,3803\mu\text{g} + 1084,5106\mu\text{g}$$

$$= 1678,8908\mu\text{g}$$

Bobot setelah terkoreksi = bobot terkoreksi – bobot terkoreksi jam ke-0

$$= 1678,8908\mu\text{g} - 135,7183\mu\text{g}$$

$$= 1543,1725\mu\text{g}$$

Jumlah kumulatif rata-rata (Q) = $\frac{\text{Bobot setelah terkoreksi}}{\text{Luas } patc h \text{ yang kontak langsung dengan } buffer}$

$$= \frac{1543,1725 \mu\text{g}}{1,76625 \text{ cm}^2}$$

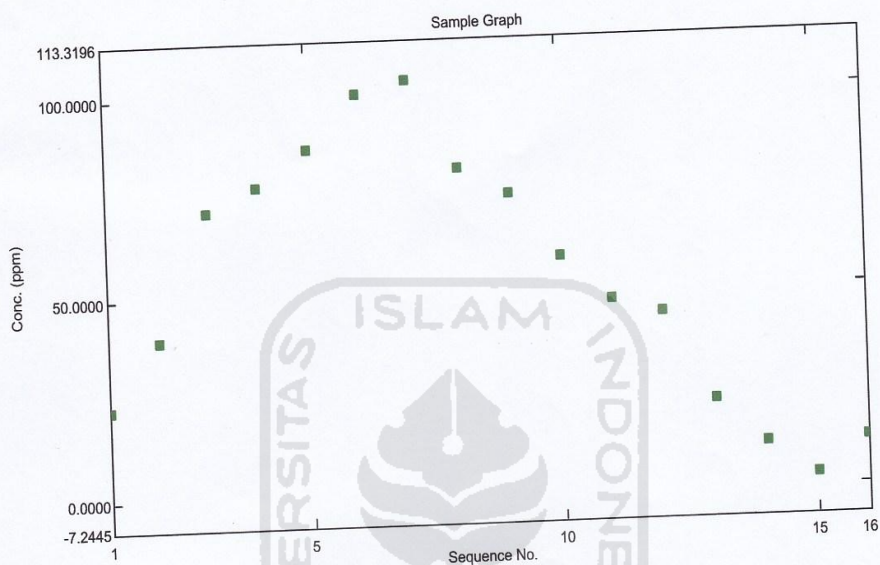
$$= 873,6999 (\mu\text{g/cm}^2)$$

Lampiran 29. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 2

Sample Table Report

02/05/2016 12:16:24 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F1 R2.pho



Sample Table						
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R2 1J	Unknown		22.6392	0.1227	
2	R1 2J	Unknown		39.6980	0.2196	
3	R1 3J	Unknown		71.6559	0.4012	
4	R1 4J	Unknown		77.5043	0.4344	
5	R1 5J	Unknown		86.6355	0.4862	
6	R1 6J	Unknown		100.1725	0.5631	
7	R1 7J	Unknown		103.2726	0.5807	
8	R1 8J	Unknown		81.0208	0.4543	
9	R1 9J	Unknown		74.2537	0.4159	
10	R1 10J	Unknown		58.4924	0.3264	
11	R1 11J	Unknown		47.6821	0.2650	
12	R1 12J	Unknown		43.8916	0.2435	
13	R2 24J	Unknown		21.6344	0.1170	
14	R2 25J	Unknown		10.8242	0.0556	
15	R2 26J	Unknown		2.8025	0.0101	
16	R2 0J	Unknown		11.4340	0.0591	
17						

Lampiran 30. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 2

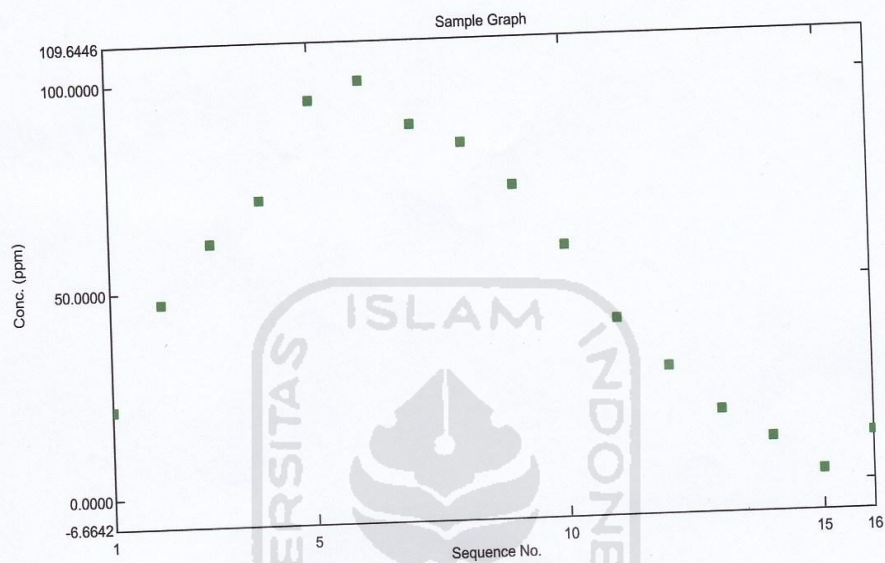
Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0591	11,4331	0	11,4331	137,1972	0,0000	137,1972	137,1972	77,6771	2,7439
2	0,2196	39,6901	0	39,6901	476,2817	34,2993	510,5810	373,3838	211,3992	7,4677
4	0,4344	77,5070	0	77,5070	930,0845	153,3697	1083,4542	946,2570	535,7435	18,9251
6	0,5631	100,1655	0	100,1655	1201,9859	385,8908	1587,8768	1450,6796	821,3331	29,0136
8	0,4543	81,0106	0	81,0106	972,1268	686,3873	1658,5141	1521,3169	861,3259	30,4263
10	0,3264	58,4930	0	58,4930	701,9155	929,4190	1631,3345	1494,1373	845,9376	29,8827
12	0,2435	43,8979	0	43,8979	526,7746	1104,8979	1631,6725	1494,4754	846,1290	29,8895
24	0,117	21,6268	0	21,6268	259,5211	1236,5915	1496,1127	1358,9155	769,3789	27,1783
26	0,0101	2,8063	0	2,8063	33,6761	1301,4718	1335,1479	1197,9507	678,2453	23,9590

Lampiran 31. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 3

Sample Table Report

02/05/2016 12:17:20 PM

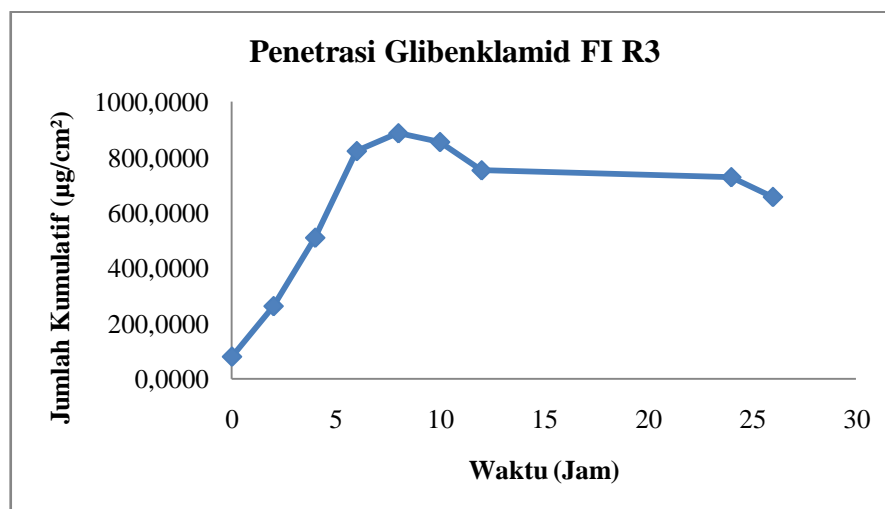
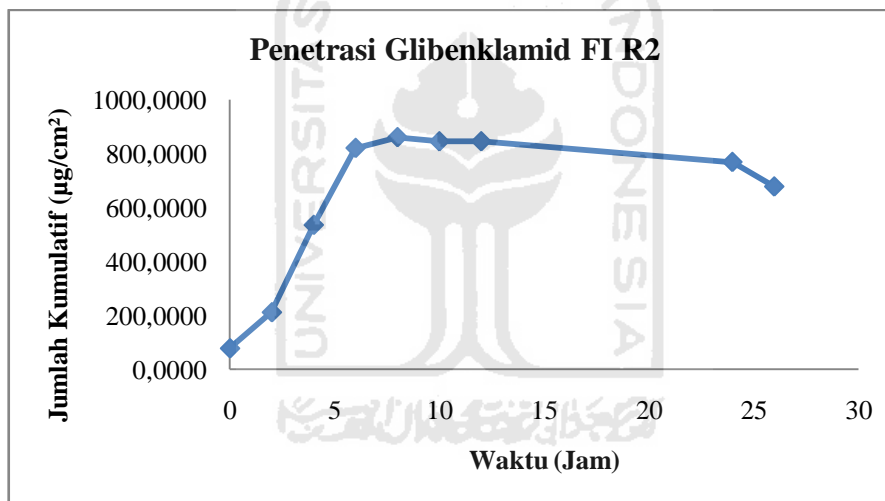
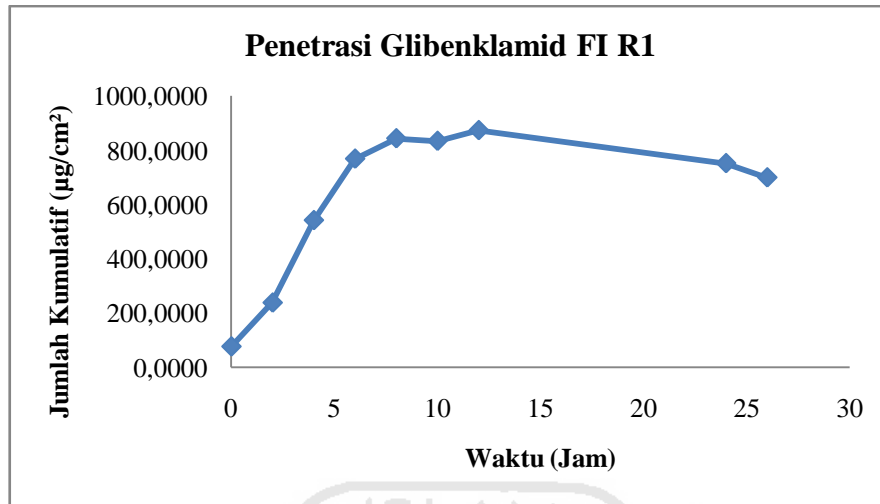
File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F1 R3.pho



Sample Table						
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R3 1J	Unknown		21.7956	0.1180	
2	R3 2J	Unknown		47.2469	0.2625	
3	R3 3J	Unknown		61.6274	0.3442	
4	R3 4J	Unknown		71.8171	0.4021	
5	R1 5J	Unknown		95.5921	0.5371	
6	R1 6J	Unknown		99.9522	0.5619	
7	R1 7J	Unknown		89.2978	0.5014	
8	R1 8J	Unknown		84.4434	0.4738	
9	R1 9J	Unknown		73.7245	0.4129	
10	R3 10J	Unknown		58.6697	0.3274	
11	R3 11J	Unknown		40.8855	0.2264	
12	R3 12J	Unknown		28.9577	0.1586	
13	R3 24J	Unknown		18.0642	0.0968	
14	R3 25J	Unknown		11.1009	0.0572	
15	R3 26J	Unknown		3.0282	0.0114	
16	R3 0J	Unknown		11.6489	0.0603	
17						

Lampiran 32. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FI Replikasi 3

Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0603	11,6444	0	11,6444	139,7324	0,0000	139,7324	139,7324	79,1125	2,7946
2	0,2625	47,2430	0	47,2430	566,9155	34,9331	601,8486	462,1162	261,6369	9,2423
4	0,4021	71,8204	0	71,8204	861,8451	176,6620	1038,5070	898,7746	508,8604	17,9755
6	0,5619	99,9542	0	99,9542	1199,4507	392,1232	1591,5739	1451,8415	821,9910	29,0368
8	0,4738	84,4437	0	84,4437	1013,3239	691,9859	1705,3099	1565,5775	886,3850	31,3115
10	0,3274	58,6690	0	58,6690	704,0282	945,3169	1649,3451	1509,6127	854,6993	30,1923
12	0,1586	28,9507	0	28,9507	347,4085	1121,3239	1468,7324	1329,0000	752,4416	26,5800
24	0,0968	18,0704	0	18,0704	216,8451	1208,1761	1425,0211	1285,2887	727,6935	25,7058
26	0,0114	3,0352	0	3,0352	36,4225	1262,3873	1298,8099	1159,0775	656,2364	23,1815

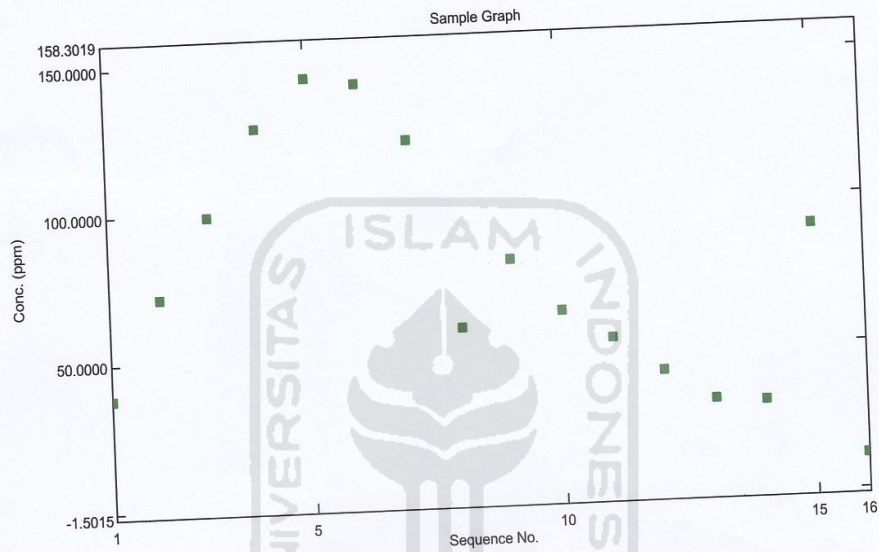
Lampiran 33. Grafik Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FI

Lampiran 34. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 1

Sample Table Report

02/05/2016 12:18:44 PM

File Name: C:\EVA gliiben 12613199\INTAN\intan F2 R1.pho



Sample Table						
	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R1 1J.2	Unknown		38.2635	0.2115	
2	R1 3J	Unknown		72.0213	0.4032	
3	R1 4J.2	Unknown		99.2483	0.5579	
4	R1 5J	Unknown		128.9147	0.7264	
5	R1 6J	Unknown		144.9850	0.8177	
6	R1 7J.2	Unknown		142.6934	0.8046	
7	R1 8J	Unknown		123.3699	0.6949	
8	R1 2J	Unknown		59.1291	0.3300	
9	R1 10J	Unknown		81.6629	0.4580	
10	R1 11J	Unknown		63.5348	0.3550	
11	R1 12J.2	Unknown		53.6944	0.2991	
12	R1 24J	Unknown		42.2931	0.2344	
13	R1 25J	Unknown		31.9020	0.1754	
14	R1 26J	Unknown		31.0450	0.1705	
15	R1 9J	Unknown		89.9882	0.5053	
16	R1 0J	Unknown		11.8155	0.0613	
17						

Lampiran 35. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 1

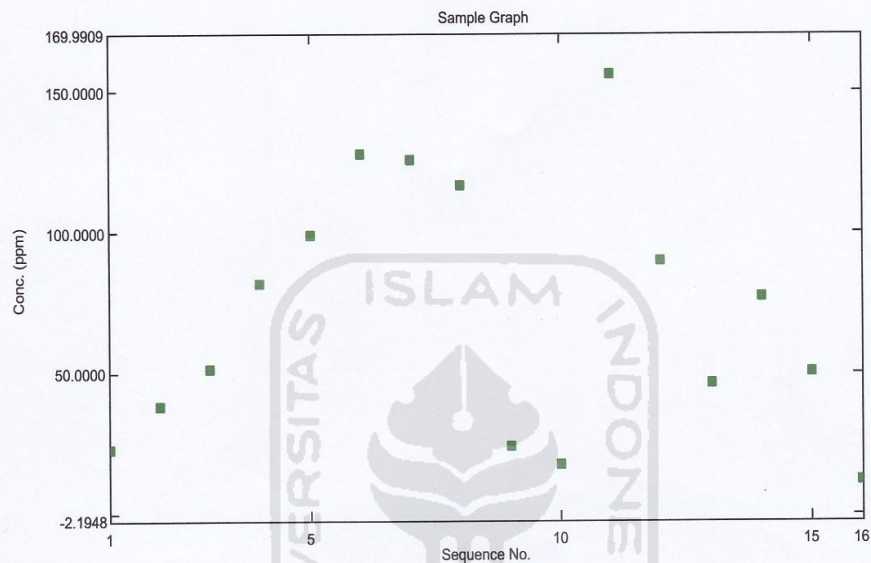
Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0613	11,8204	0	11,8204	141,8451	0,0000	141,8451	141,8451	80,3086	2,8369
2	0,3300	59,1268	0	59,1268	709,5211	35,4613	744,9824	603,1373	341,4790	12,0627
4	0,5579	99,2500	0	99,2500	1191,0000	212,8415	1403,8415	1261,9965	714,5061	25,2399
6	0,8177	144,9894	0	144,9894	1739,8732	510,5915	2250,4648	2108,6197	1193,8399	42,1724
8	0,6949	123,3697	0	123,3697	1480,4366	945,5599	2425,9965	2284,1514	1293,2209	45,6830
10	0,4580	81,6620	0	81,6620	979,9437	1315,6690	2295,6127	2153,7676	1219,4013	43,0754
12	0,2991	53,6866	0	53,6866	644,2394	1560,6549	2204,8944	2063,0493	1168,0392	41,2610
24	0,2344	42,2958	0	42,2958	507,5493	1721,7148	2229,2641	2087,4190	1181,8367	41,7484
26	0,1705	31,0458	0	31,0458	372,5493	1848,6021	2221,1514	2079,3063	1177,2435	41,5861

Lampiran 36. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 2

Sample Table Report

02/05/2016 12:20:09 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F2 R2.pho



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R2 1J.2	Unknown		22.8729	0.1241	
2	R2 2J	Unknown		38.2527	0.2114	
3	R2 3J	Unknown		51.4378	0.2863	
4	R2 4J.2	Unknown		81.4050	0.4565	
5	R2 5J	Unknown		98.6708	0.5546	
6	R3 6J	Unknown		127.5930	0.7189	
7	R2 8J.3	Unknown		125.5190	0.7071	
8	R2 9J	Unknown		116.6135	0.6565	
9	R2 25J	Unknown		24.0039	0.1305	
10	R2 26J.3	Unknown		17.4409	0.0932	
11	R2 7J.4	Unknown		155.6421	0.8782	
12	R2 10J.4	Unknown		89.8243	0.5043	
13	R2 24J.2	Unknown		46.4061	0.2577	
14	R2 11J.3	Unknown		77.0825	0.4320	
15	R2 12J	Unknown		50.3337	0.2800	
16	R2 0J	Unknown		12.1540	0.0632	
17						

Lampiran 37. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 2

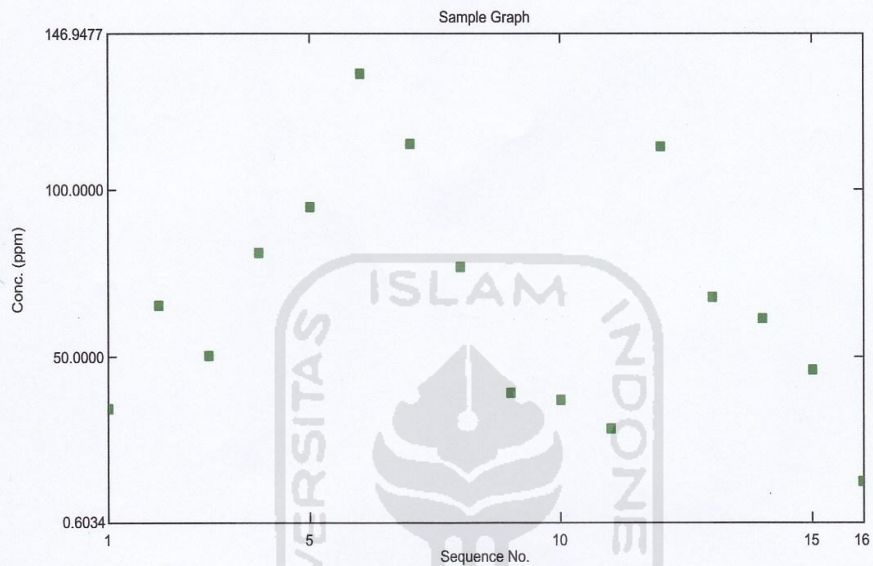
Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0632	12,1549	0	12,1549	145,8592	0,0000	145,8592	145,8592	82,5813	2,9172
2	0,2114	38,2465	0	38,2465	458,9577	36,4648	495,4225	349,5634	197,9127	6,9913
4	0,4565	81,3979	0	81,3979	976,7746	151,2042	1127,9789	982,1197	556,0480	19,6424
6	0,7189	127,5951	0	127,5951	1531,1408	395,3979	1926,5387	1780,6796	1008,1696	35,6136
8	0,7071	125,5176	0	125,5176	1506,2113	778,1831	2284,3944	2138,5352	1210,7772	42,7707
10	0,5043	89,8134	0	89,8134	1077,7606	1154,7359	2232,4965	2086,6373	1181,3941	41,7327
12	0,2800	50,3239	0	50,3239	603,8873	1424,1761	2028,0634	1882,2042	1065,6500	37,6441
24	0,2577	46,3979	0	46,3979	556,7746	1575,1479	2131,9225	1986,0634	1124,4520	39,7213
26	0,0932	17,4366	0	17,4366	209,2394	1714,3415	1923,5810	1777,7218	1006,4950	35,5544

Lampiran 38. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 3

Sample Table Report

02/05/2016 12:26:01 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F2 R3.pho

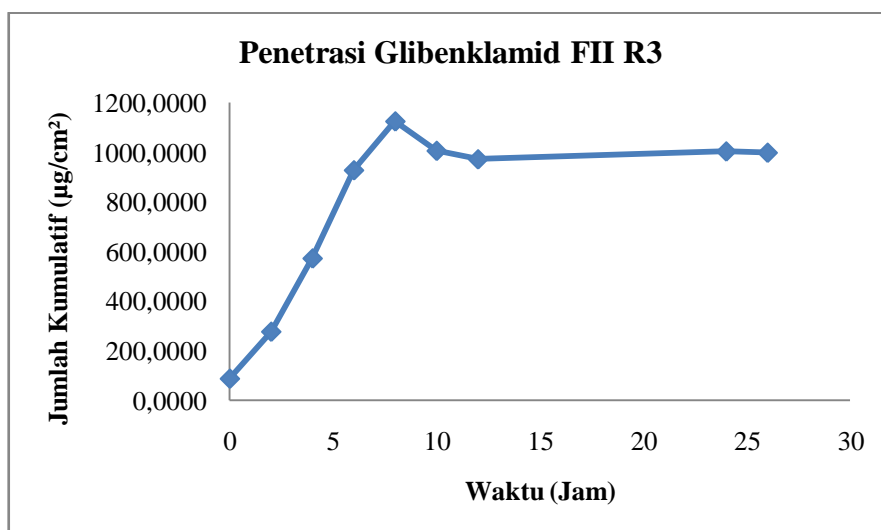
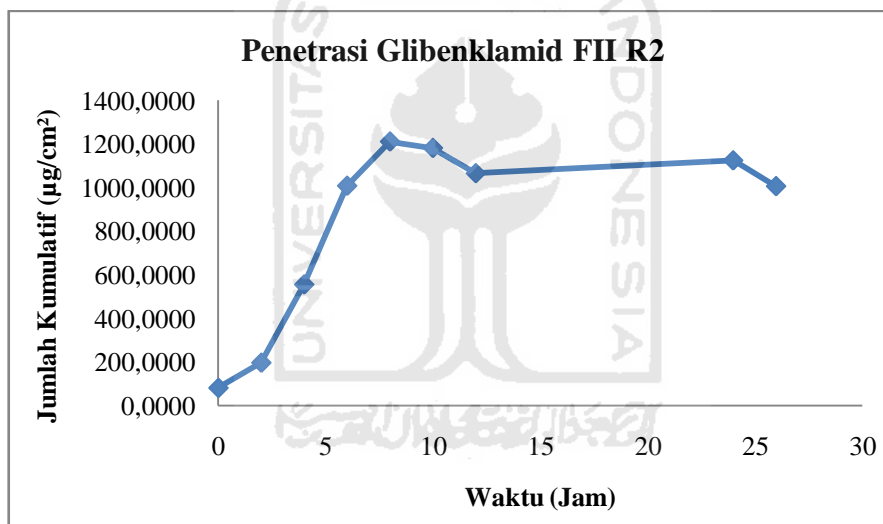
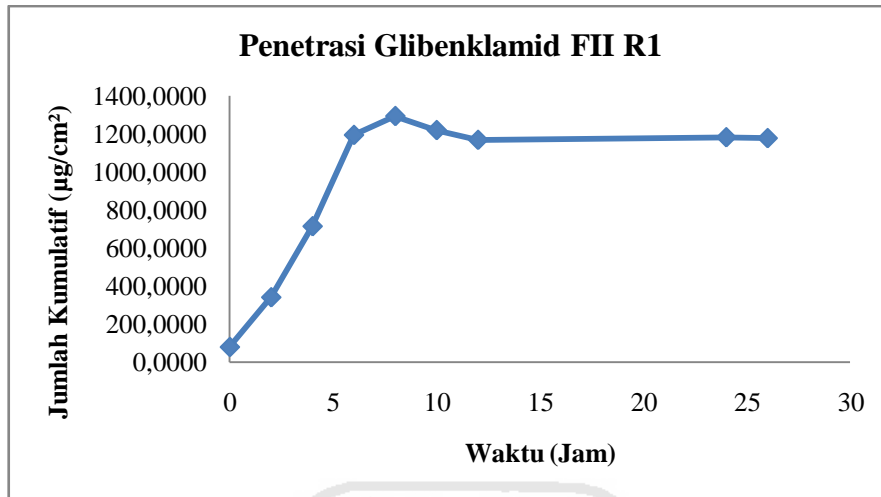


Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R3 1J.3	Unknown		34.4595	0.1899	
2	R3 3J	Unknown		65.2353	0.3647	
3	R3 2J.3	Unknown		50.2504	0.2796	
4	R3 4J.2	Unknown		81.2008	0.4554	
5	R3 5J.2	Unknown		95.0226	0.5339	
6	R3 7J	Unknown		134.7523	0.7595	
7	R3 8J.2	Unknown		113.9754	0.6415	
8	R3 9J	Unknown		76.8166	0.4305	
9	R3 24J	Unknown		39.1473	0.2165	
10	R3 25J	Unknown		37.2534	0.2057	
11	R3 26J	Unknown		28.6031	0.1566	
12	R2 6J.4	Unknown		113.2420	0.6374	
13	R3 10J.3	Unknown		67.9970	0.3804	
14	R3 11J.2	Unknown		61.6140	0.3441	
15	R3 12J	Unknown		45.9521	0.2552	
16	R3 0J	Unknown		12.7987	0.0668	
17						

Lampiran 39. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FII Replikasi 3

Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) $t=0$	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0668	12,7887	0	12,7887	153,4648	0,0000	153,4648	153,4648	86,8874	3,0693
2	0,2796	50,2535	0	50,2535	603,0423	38,3662	641,4085	487,9437	276,2597	9,7589
4	0,4554	81,2042	0	81,2042	974,4507	189,1268	1163,5775	1010,1127	571,8968	20,2023
6	0,6374	113,2465	0	113,2465	1358,9577	432,7394	1791,6972	1638,2324	927,5201	32,7646
8	0,6415	113,9683	0	113,9683	1367,6197	772,4789	2140,0986	1986,6338	1124,7750	39,7327
10	0,3804	68,0000	0	68,0000	816,0000	1114,3838	1930,3838	1776,9190	1006,0405	35,5384
12	0,2552	45,9577	0	45,9577	551,4930	1318,3838	1869,8768	1716,4120	971,7831	34,3282
24	0,2165	39,1444	0	39,1444	469,7324	1456,2570	1925,9894	1772,5246	1003,5525	35,4505
26	0,1566	28,5986	0	28,5986	343,1831	1573,6901	1916,8732	1763,4085	998,3912	35,2682

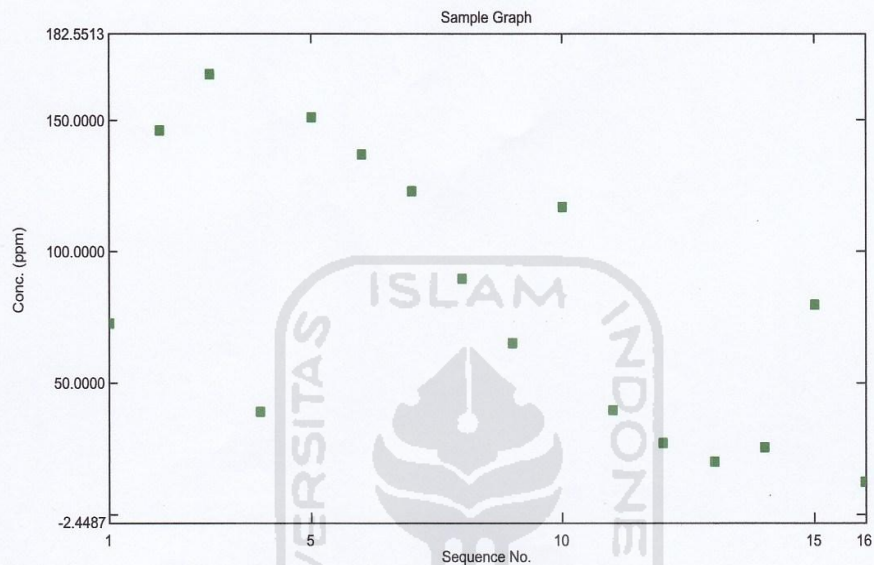
Lampiran 40. Grafik Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FII

Lampiran 41. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 1

Sample Table Report

02/05/2016 12:21:41 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F3 R1.pho



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	F3 R1 3J	Unknown		72.7224	0.4072	
2	R1 6J	Unknown		146.2583	0.8249	
3	R1 7J	Unknown		167.1346	0.9435	
4	R1 2J	Unknown		39.2682	0.2172	
5	R1 8J	Unknown		150.9650	0.8516	
6	R1 9J	Unknown		137.0358	0.7725	
7	R1 5J	Unknown		123.0368	0.6930	
8	R1 4J	Unknown		89.8727	0.5046	
9	R1 12J	Unknown		65.3213	0.3652	
10	R1 10J	Unknown		117.0594	0.6590	
11	R1 24J	Unknown		40.0983	0.2219	
12	R1 26J	Unknown		27.5150	0.1504	
13	R1 1J	Unknown		20.3154	0.1095	
14	R1 25J	Unknown		25.6856	0.1400	
15	R1 11J	Unknown		80.2794	0.4501	
16	R1 0J	Unknown		12.9680	0.0678	
17						

Lampiran 42. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 1

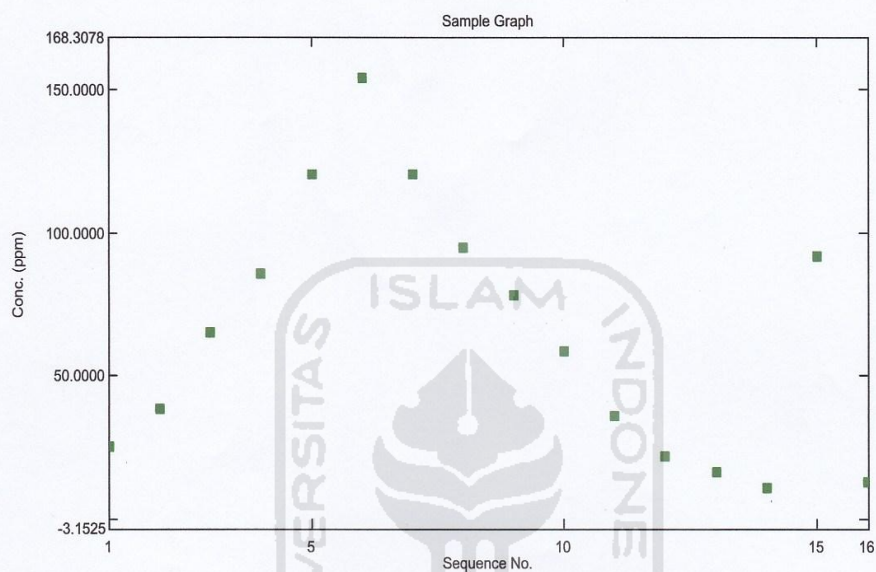
Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0678	12,9648	0	12,9648	155,5775	0,0000	155,5775	155,5775	88,0835	3,1115
2	0,2172	39,2676	0	39,2676	471,2113	38,8944	510,1056	354,5282	200,7237	7,0906
4	0,5046	89,8662	0	89,8662	1078,3944	156,6972	1235,0915	1079,5141	611,1899	21,5903
6	0,8249	146,2570	0	146,2570	1755,0845	426,2958	2181,3803	2025,8028	1146,9513	40,5161
8	0,8516	150,9577	0	150,9577	1811,4930	865,0669	2676,5599	2520,9824	1427,3078	50,4196
10	0,6590	117,0493	0	117,0493	1404,5915	1317,9401	2722,5317	2566,9542	1453,3357	51,3391
12	0,3652	65,3239	0	65,3239	783,8873	1669,0880	2452,9754	2297,3979	1300,7207	45,9480
24	0,2219	40,0951	0	40,0951	481,1408	1865,0599	2346,2007	2190,6232	1240,2679	43,8125
26	0,1504	27,5070	0	27,5070	330,0845	1985,3451	2315,4296	2159,8521	1222,8462	43,1970

Lampiran 43. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 2

Sample Table Report

02/05/2016 12:22:31 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F3 R2.pho



Sample Table

Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R2 1J	Unknown	25.2934	0.1378	
2	R2 2J	Unknown	38.5133	0.2129	
3	R2 3J	Unknown	65.1440	0.3642	
4	R2 4J	Unknown	85.6281	0.4805	
5	R2 6J	Unknown	120.7640	0.6801	
6	R2 7J	Unknown	154.0194	0.8690	
7	R2 8J	Unknown	120.6243	0.6793	
8	R2 9J	Unknown	94.8077	0.5327	
9	R2 10J	Unknown	78.3693	0.4393	
10	R2 11J	Unknown	58.6885	0.3275	
11	R2 12J	Unknown	35.8994	0.1981	
12	R2 24J	Unknown	21.7795	0.1179	
13	R2 25J	Unknown	16.5812	0.0883	
14	R2 26J	Unknown	11.1358	0.0574	
15	R2 5J	Unknown	91.9036	0.5162	
16	R2 0J	Unknown	13.0727	0.0684	
17					

Lampiran 44. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 2

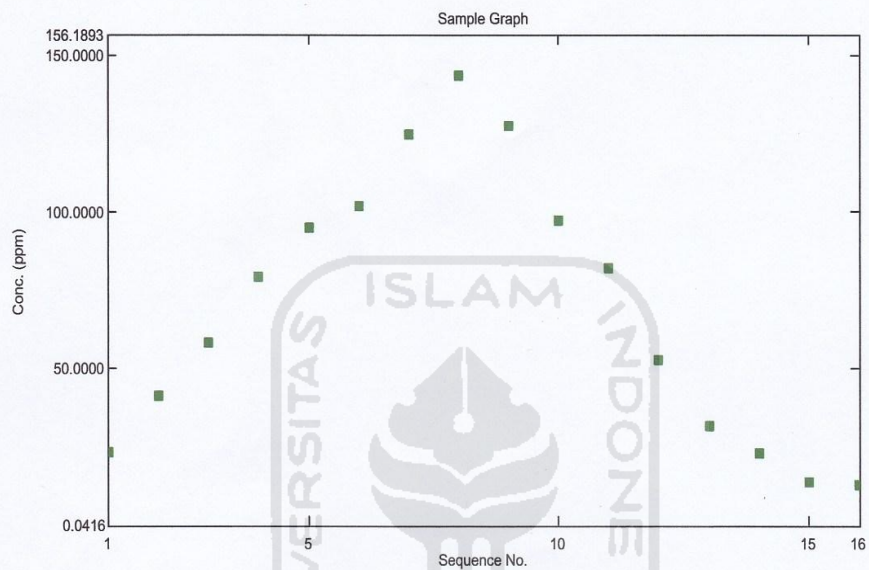
Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g}/12\text{ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%
0	0,0684	13,0704	0	13,0704	156,8451	0,0000	156,8451	156,8451	88,8012	3,1369
2	0,2129	38,5106	0	38,5106	462,1268	39,2113	501,3380	344,4930	195,0420	6,8899
4	0,4805	85,6232	0	85,6232	1027,4789	154,7430	1182,2218	1025,3768	580,5389	20,5075
6	0,6801	120,7641	0	120,7641	1449,1690	411,6127	1860,7817	1703,9366	964,7200	34,0787
8	0,6793	120,6232	0	120,6232	1447,4789	773,9049	2221,3838	2064,5387	1168,8825	41,2908
10	0,4393	78,3697	0	78,3697	940,4366	1135,7746	2076,2113	1919,3662	1086,6900	38,3873
12	0,1981	35,9049	0	35,9049	430,8592	1370,8838	1801,7430	1644,8979	931,2939	32,8980
24	0,1179	21,7852	0	21,7852	261,4225	1478,5986	1740,0211	1583,1761	896,3488	31,6635
26	0,0574	11,1338	0	11,1338	133,6056	1543,9542	1677,5599	1520,7148	860,9850	30,4143

Lampiran 45. Hasil Analisis Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 3

Sample Table Report

02/05/2016 12:23:22 PM

File Name: C:\EVA gliben 12613199\INTAN\intan F3 R3.pho

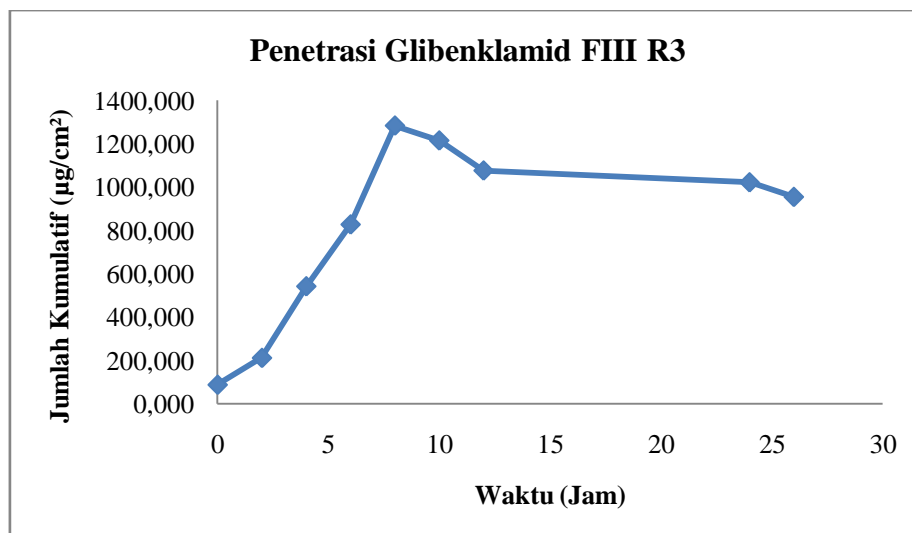
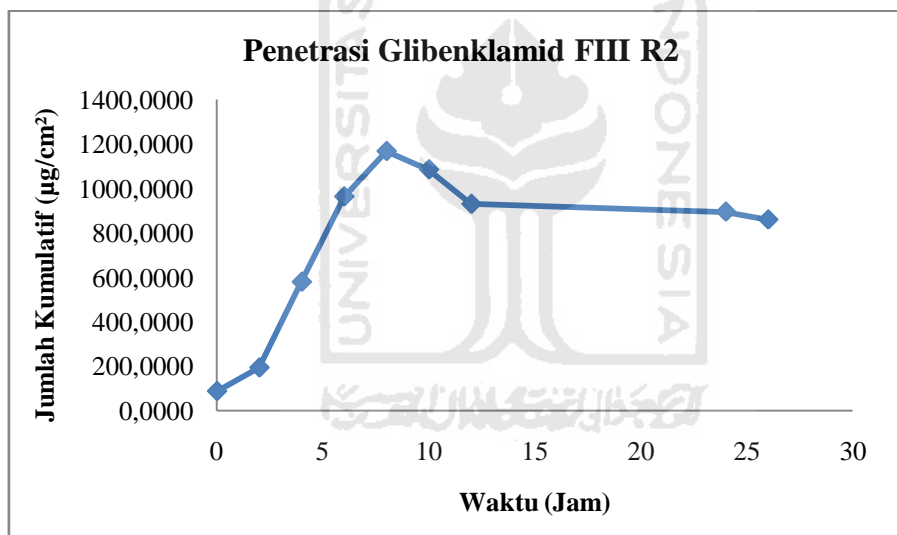
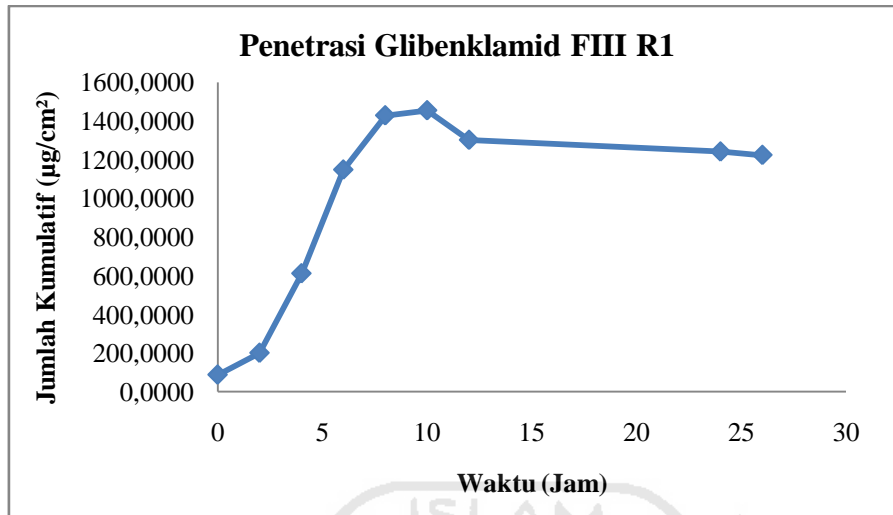


Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL299.8	Comments
1	R3 1J	Unknown		23.5606	0.1280	
2	R3 2J	Unknown		41.0735	0.2274	
3	R3 3J	Unknown		58.3634	0.3257	
4	R3 4J	Unknown		79.3687	0.4450	
5	R3 5J	Unknown		94.9662	0.5336	
6	R3 6J	Unknown		101.4808	0.5706	
7	R3 7J	Unknown		124.4632	0.7011	
8	R3 8J	Unknown		143.1770	0.8074	
9	R3 9J	Unknown		127.1389	0.7163	
10	R3 10J	Unknown		97.2872	0.5467	
11	R3 11J	Unknown		82.0202	0.4600	
12	R3 12J	Unknown		52.5876	0.2928	
13	R3 24J	Unknown		31.4265	0.1727	
14	R3 25J	Unknown		23.1415	0.1256	
15	R3 26J	Unknown		13.6772	0.0718	
16	R3 0J	Unknown		13.0539	0.0683	
17						

Lampiran 46. Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FIII Replikasi 3

Waktu (jam)	Absorbansi	Kadar Terukur	Fp	Konsentrasi Real ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah ($\mu\text{g/12ml}$)	Faktor Koreksi Volume	Bobot Terkoreksi (μg)	Bobot Setelah Terkoreksi (μg) t=0	Q ($\mu\text{g/cm}^2$)	%
0	0,0683	13,0528	0	13,053	156,634	0,000	156,634	156,634	88,682	3,133
2	0,2274	41,0634	0	41,063	492,761	39,158	531,919	375,285	212,476	7,506
4	0,4450	79,3732	0	79,373	952,479	162,349	1114,827	958,194	542,502	19,164
6	0,5706	101,4859	0	101,486	1217,831	400,468	1618,299	1461,665	827,553	29,233
8	0,8074	143,1761	0	143,176	1718,113	704,926	2423,039	2266,405	1283,173	45,328
10	0,5467	97,2782	0	97,278	1167,338	1134,454	2301,792	2145,158	1214,527	42,903
12	0,2928	52,5775	0	52,577	630,930	1426,289	2057,218	1900,585	1076,056	38,012
24	0,1727	31,4331	0	31,433	377,197	1584,021	1961,218	1804,585	1021,704	36,092
26	0,0718	13,6690	0	13,669	164,028	1678,320	1842,349	1685,715	954,403	33,714

Lampiran 47. Grafik Hasil Uji Penetrasi *In Vitro* FIII

Lampiran 48. Hasil Rata-rata Uji Penetrasi *In Vitro* FI

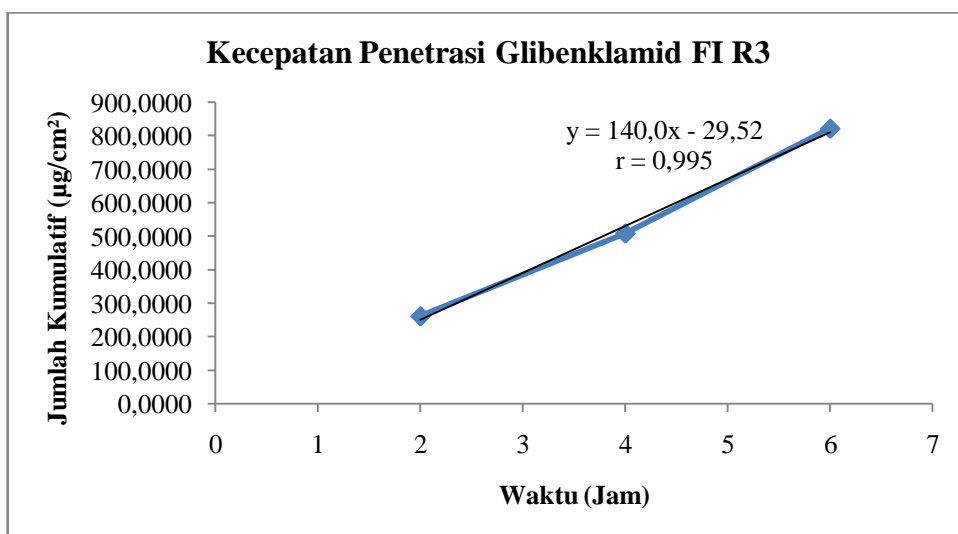
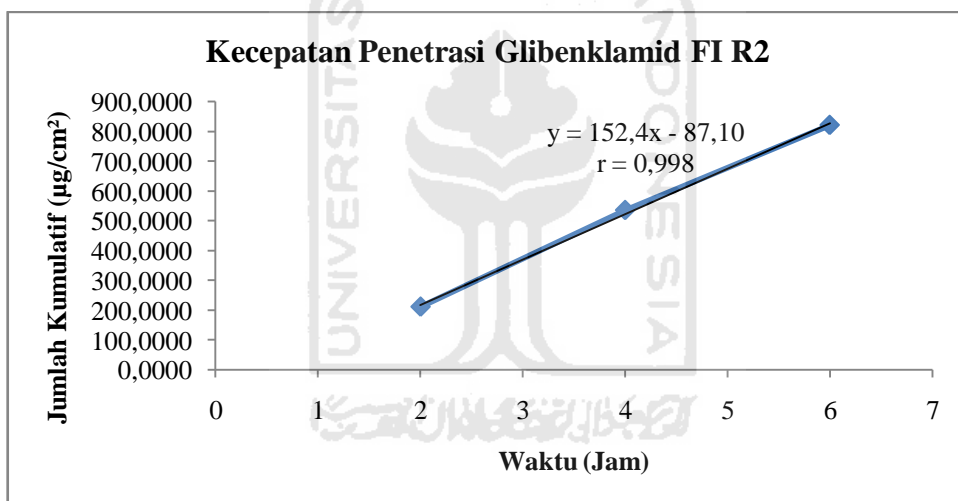
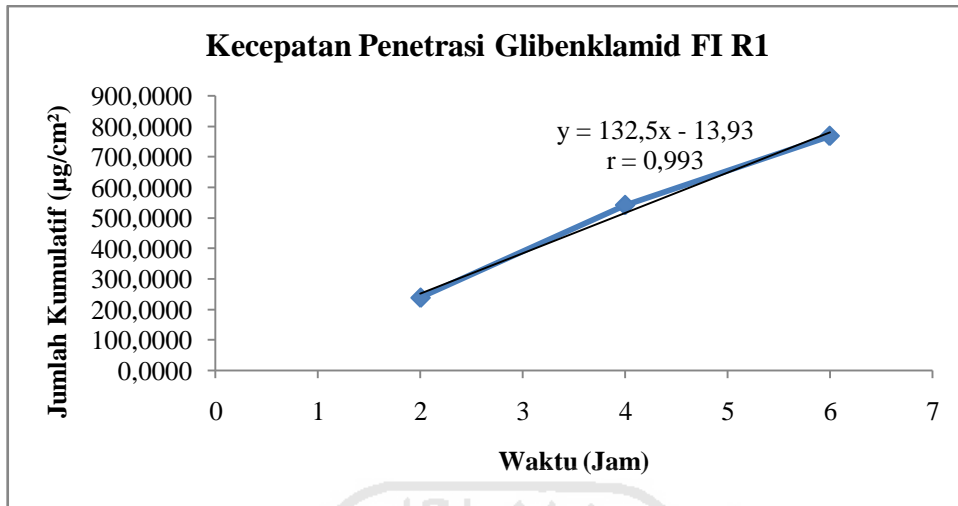
Waktu (jam)	R1 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R2 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R3 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	76,8398	77,6771	79,1125	77,8765	1
2	238,3422	211,3992	261,6369	237,1261	25
4	542,1130	535,7435	508,8604	528,9056	18
6	768,6433	821,3331	821,9910	803,9891	31
8	843,7128	861,3259	886,3850	863,8079	21
10	834,1557	845,9376	854,6993	844,9309	10
12	873,6999	846,1290	752,4416	824,0902	64
24	752,0947	769,3789	727,6935	749,7224	21
26	699,6262	678,2453	656,2364	678,0359	22

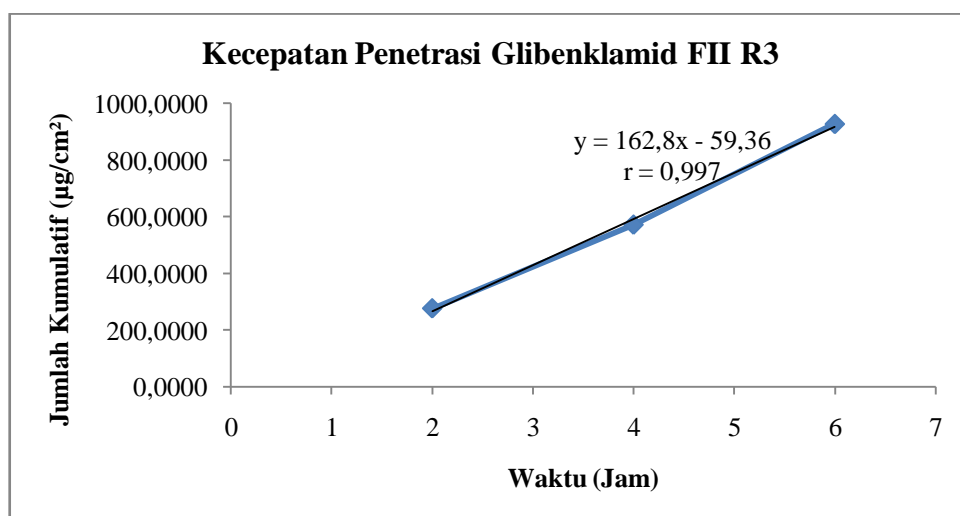
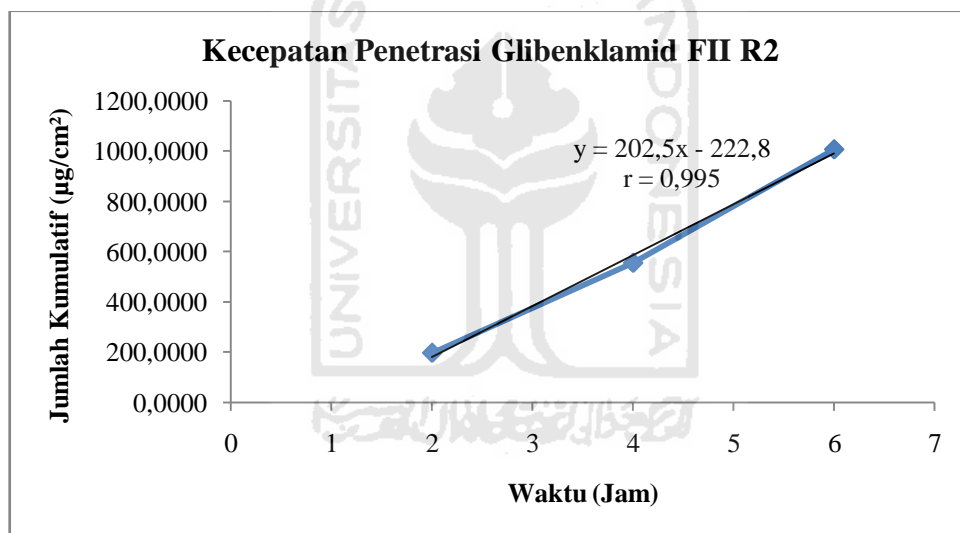
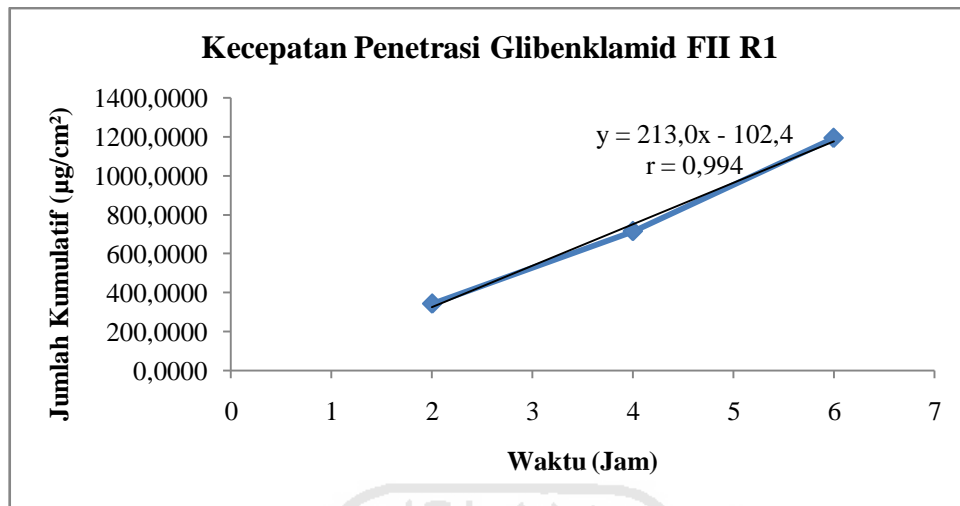
Lampiran 49. Hasil Rata-rata Uji Penetrasi *In Vitro* FII

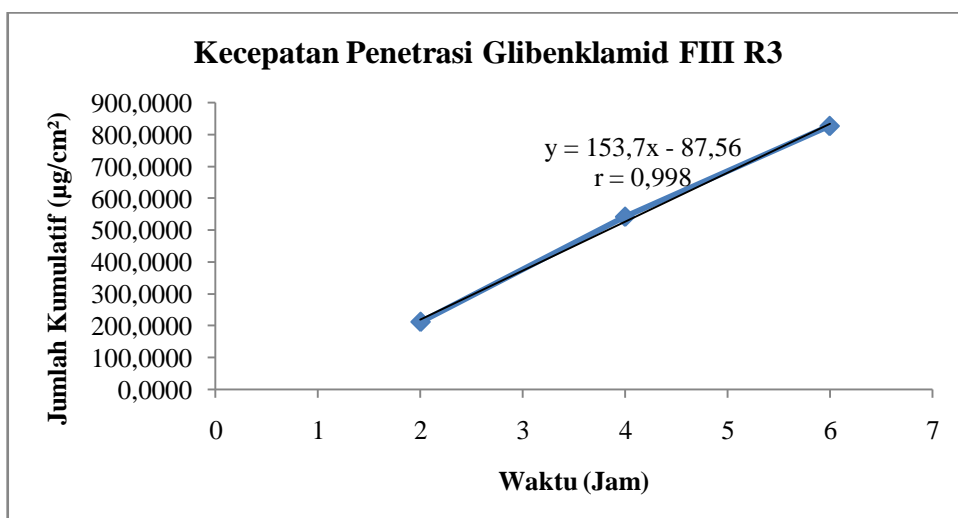
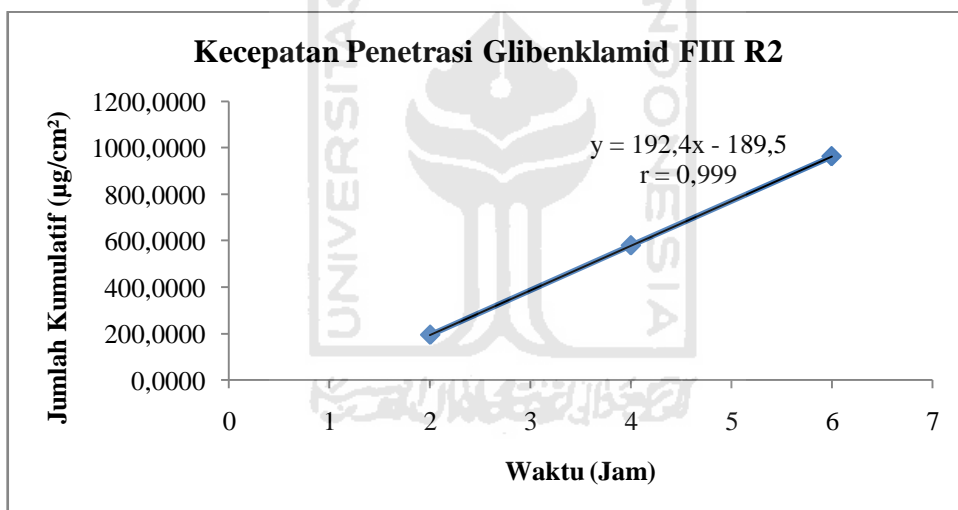
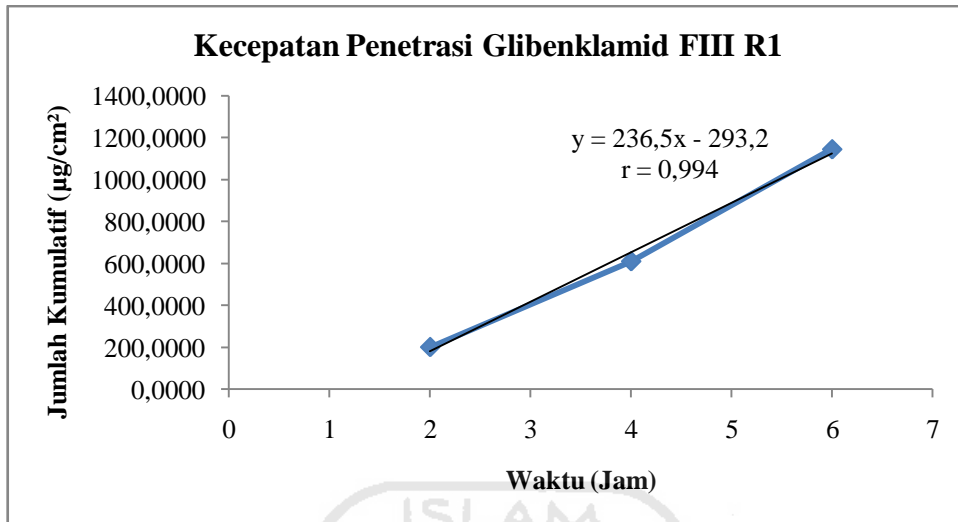
Waktu (jam)	R1 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R2 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R3 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	80,3086	82,5813	86,8874	83,2591	3
2	341,4790	197,9127	276,2597	271,8838	72
4	714,5061	556,0480	571,8968	614,1503	87
6	1193,8399	1008,1696	927,5201	1043,1765	137
8	1293,2209	1210,7772	1124,7750	1209,5910	84
10	1219,4013	1181,3941	1006,0405	1135,6120	114
12	1168,0392	1065,6500	971,7831	1068,4908	98
24	1181,8367	1124,4520	1003,5525	1103,2804	91
26	1177,2435	1006,4950	998,3912	1060,7099	101

Lampiran 50. Hasil Rata-rata Uji Penetrasi *In Vitro* FIII

Waktu (jam)	R1 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R2 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	R3 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	88,0835	88,8012	88,6816	88,5221	0
2	200,7237	195,0420	212,4757	202,7471	9
4	611,1899	580,5389	542,5017	578,0768	34
6	1146,9513	964,7200	827,5530	979,7414	160
8	1427,3078	1168,8825	1283,1734	1293,1212	129
10	1453,3357	1086,6900	1214,5271	1251,5176	186
12	1300,7207	931,2939	1076,0563	1102,6903	186
24	1240,2679	896,3488	1021,7039	1052,7735	174
26	1222,8462	860,9850	954,4033	1012,7448	188

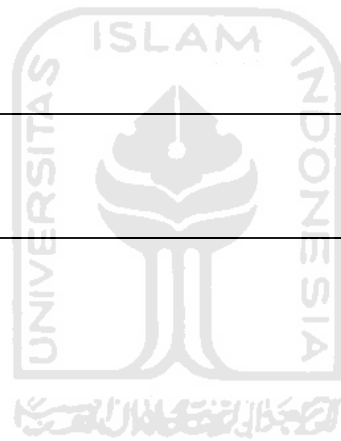
Lampiran 51. Grafik Kecepatan Penetrasi FI

Lampiran 52. Grafik Kecepatan Penetrasi FII

Lampiran 53. Grafik Kecepatan Penetrasi FIII

Lampiran 54. Hasil Perhitungan Kecepatan Penetrasi Rata-rata

Formula	Replikasi	Kecepatan Penetrasi ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	Jss rata-rata ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	SD	CV
FI	1	132,50	141,63	10,05	7,09
	2	152,40			
	3	140,00			
FII	1	213,00	192,77	26,48	13,73
	2	202,50			
	3	162,80			
FIII	1	236,50	194,20	41,43	21,33
	2	192,40			
	3	153,70			



Lampiran 55. Gambar Alat

Sel difusi franz (*PermeGear*)



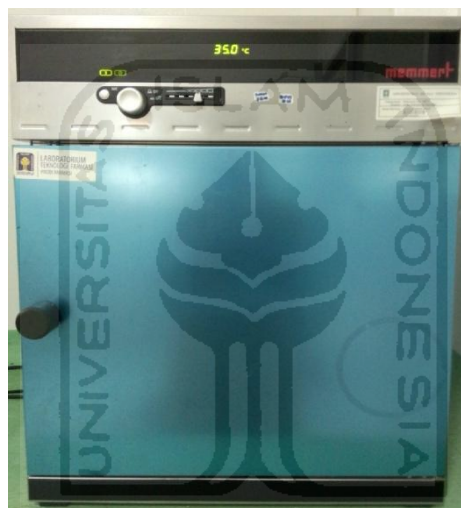
Magnetic stirrer(IKA - WERKE)



Jangka sorong digital (*stainless hardened*)



Spektrofotometer UV-1800 (*Shimadzu*)



Oven (*Memmert*)



pH meter (*Inolab 720*)



pH meter *surface* (Horiba Scientific)



Ultrasonic homogenizer(BioLogics Model 300 V/T)