

OPTIMASI FORMULA TABLET BUKAL MUKOADHESIVE GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN MATRIKS CMC NA SERTA ASAM OLEAT SEBAGAI ENHANCHER

Asa Falahi*, Dewi Rashati, M.Farm.
Akademi Farmasi Jember, Diploma Tiga Farmasi.
*Email: asafalahi13@gmail.com

ABSTRACT

Glibenclamide is a sulfonylurea class of antidiabetic drugs that works by stimulating insulin secretion in the pancreas so that it is effective only when the β -cells of the pancreas can still produce. The glibenclamide dosage form that is on the market is a conventional oral tablet which has various disadvantages in terms of pharmacokinetics. Based on this, it is necessary to develop a more effective drug delivery system for glibenclamide in order to avoid first-pass metabolism so as to increase the bioavailability of glibenclamide, namely by making mucoadhesive buccal tablets. This glibenclamide mucoadhesive buccal tablet is formulated using a variety of mucoadhesive polymers, namely CMC Na and oleic acid as enhancers. The manufacture of four mucoadhesive buccal tablet formulas used the direct compression method. The results of the weight uniformity test showed that they did not meet the NP requirements specified, all formulas had an NP of more than 15. The tablet hardness test also showed results that did not meet the test requirements. However, the results of the physical properties of the brittleness, pH and swelling index showed the results that met the test requirements. In this research, the optimum variation of CMC Na polymer and oleic acid as enhancers to physical properties (hardness, brittleness, pH, swelling ability) and the release of glibenclamide mucoadhesive tablets were CMC Na of 37.5 mg and oleic acid of 3.5. ml.

Keywords: buccal mucoadhesive tablet, Glibenklamid, CMC Sodium, Oleic acid.

PENDAHULUAN

Glibenklamid adalah obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin pada pankreas sehingga hanya efektif apabila sel- β pankreas masih dapat memproduksi (Bilal *et al.*, 2013). Bentuk sediaan glibenklamid yang ada di pasaran adalah tablet oral konvensional. Kekurangan dari tablet glibenklamid konvensional adalah memiliki bioavailabilitas oral yang rendah yaitu 45% karena sukar larut dalam air dan mengalami first pass metabolisme menghasilkan metabolit yang memiliki aktifitas rendah hingga tidak aktif yaitu 4-trans-hydroxyglibenclamide dan 3-cis-hydroxyglibenclamide, 50% di ekskresi dalam urine dan 50% di dalam empedu (Kumar *et al.*, 2013; Feldman, 2012; Lalau *et al.*, 2015). Glibenklamid mengalami metabolisme pada hati CYP2C9 dan memiliki waktu paruh 3-5 jam (Archer, 2013).

Berdasarkan hal tersebut diperlukan pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih efektif untuk glibenklamid agar dapat menghindari *first pass metabolisme* sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari glibenklamid, yaitu dengan membuat sediaan tablet bukal mukoadhesif. Sediaan tablet bukal mukoadhesif glibenklamid ini diformulasikan menggunakan variasi polimer mukoadhesif yaitu CMC Na dengan asam oleat sebagai *enhancer*. Polimer CMC Na memiliki kekuatan bioadhesif yang cukup kuat dengan kadar 3-6% (Rowe, 2009). Menurut John *et al* (2010) penggunaan CMC Na pada tablet mukoadhesif menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang baik ($19,0 \pm 0,30$ g) dan permeasi obat secara *in vitro* (85,68% dalam 6 jam). *Enhancer* yang dipilih adalah asam oleat karena dapat meningkatkan fluiditas membran *lipid bilayer* dan meningkatkan retensi obat pada permukaan mukosa (Rao *et al*, 2013). Hasil uji sifat fisik pada penelitian ini digunakan untuk mendapatkan

formula optimum sediaan tablet bukal Glibenklamid yang dipengaruhi oleh polimer CMC Na dan asam oleat sebagai *enhancer* dianalisis menggunakan desain faktorial.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental*). Optimasi formulasi pada penelitian ini menggunakan rancangan acak desain faktorial 2^2 . Ada 2 faktor yang dievaluasi, dimana masing-masing terdiri dari 2 level, dan uji eksperimental dilakukan pada seluruh 4 kemungkinan kombinasi. Variabel uji optimasi desain faktorial tablet bukal glibenklamid dapat ditunjukkan pada tabel 1 dan tabel 2. Komposisi untuk formulasi tablet bukal mukoadhesif ditunjukkan pada tabel 3 dibawah ini.

Tabel 1. Variabel uji optimasi desain faktorial 2^2 tablet bukal glibenklamid

| Level variabel | -1 (low) | +1 (high) |
|----------------|----------|-----------|
| CMC Na | 25 | 50 |
| Asam oleat | 2 | 5 |

Tabel 2. Optimasi desain faktorial 2^2 tablet bukal glibenklamid

| Batch code | CMC Na (mg) | Asam oleat (mg) |
|------------|-------------|-----------------|
| F-1 | 50 | 5 |
| F-2 | 50 | 2 |
| F-3 | 25 | 5 |
| F-4 | 25 | 2 |

Tabel 3. Komposisi untuk formulasi tablet bukal mukoadhesif

| Komposisi | Formula (mg) | | | |
|-------------------|--------------|-----|-----|-----|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| Glibenklamid | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Carbopol 934P | 15 | 15 | 15 | 15 |
| CMC Na | 50 | 50 | 25 | 25 |
| Asam oleat | 5 | 2 | 5 | 2 |
| Magnesium Stearat | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Manitol | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Aspartam | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Berat tablet (mg) | 162 | 137 | 159 | 134 |

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah separangkat alat gelas, timbangan analitik, *magnetic stirrer*, mesin cetak tablet, pH meter, mortir dan stamper, dan kertas saring. Zat aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah Glibenklamid, polimer mukoadhesif yaitu carbopol 934P, CMC Na, sebagai *enhancer* adalah asam oleat, Mg Stearat digunakan sebagai pelicin, aspartam sebagai perasa manis.

Jalannya Penelitian

Tablet mukoadhesif glibenklamid dilakukan dengan metode cetak langsung. Serbuk polimer dan zat aktif dimasukkan ke dalam mortir dan dicampur hingga homogen. Setelah itu ditambahkan Mg stearat kemudian dicetak secara manual menggunakan mesin pencetak tablet 8 mm *flat faced punches*. Tablet yang dihasilkan selanjutnya dilakukan pengujian kadar Glibenklamid dan beberapa pengujian

sifat fisik antara lain kekerasan tablet, kerapuhan tablet, pengukuran pH tablet dan kemampuan mengembang tablet.

Analisis Data

Keseragaman bobot pada masing-masing formula dianalisis dengan tabel persyaratan yang telah ditetapkan oleh FI Edisi IV (1995). Apabila terjadi penyimpangan bobot maupun ukuran yang telah ditetapkan, maka berat dan ukuran rata-rata tablet tidak boleh menyimpang (CV) lebih dari 5%. Variasi berat dan ukuran tablet menunjukkan keseragaman dalam kompresi tablet dan kandungan obat.

Kekerasan tablet dianggap baik hasil uji kekerasan berada dalam rentang 5,8-8 kg/cm², sehingga diharapkan obat tidak pecah dalam jangka waktu yang lama. Nilai *surface* pH ditentukan dengan menguji pH masing-masing tablet dari setiap formula, apabila pH mendekati rentang pH saliva (5,5 – 7,0), maka formula tersebut tidak menyebabkan iritasi lokal pada mukosa bukal (John *et al*, 2010). *Swelling index* dinyatakan baik atau memenuhi syarat bila kurva *swelling index* menunjukkan peningkatan berkala seiring bertambahnya waktu.

Uji kadar glibenklamid dinyatakan dalam bentuk absorbansi, kemudian diplotkan ke dalam persamaan kurva baku vs kadar, sehingga diperoleh kadar total dari sediaan tablet bukal. Kadar total dari masing-masing formula dihitung rata-rata dan standar deviasinya, lalu dibandingkan dengan formula yang lain. Apabila RSD menunjukkan <2%, maka tidak ada perbedaan yang signifikan (perhitungan akurat).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji organoleptis diamati secara visual oleh 3 responden yang berbeda sehingga dapat dihasilkan nilai yang obyektif. Tablet memiliki bentuk yang bulat seperti tablet pada umumnya (tablet konvensional) dan dicetak dengan mesin pencetak tablet *rotary single punch*. Warna putih pada tablet disebabkan oleh bahan-bahan yang digunakan berwarna putih kecuali asam oleat yang berwarna kuning hingga kecoklatan (Prashar *et al.*, 2014), namun karena konsentrasi asam oleat yang digunakan hanya 2 mg dan 5 mg maka tidak akan memberikan warna secara signifikan pada tablet. Tablet memiliki tekstur yang halus seperti tablet pada umumnya (tablet konvensional).

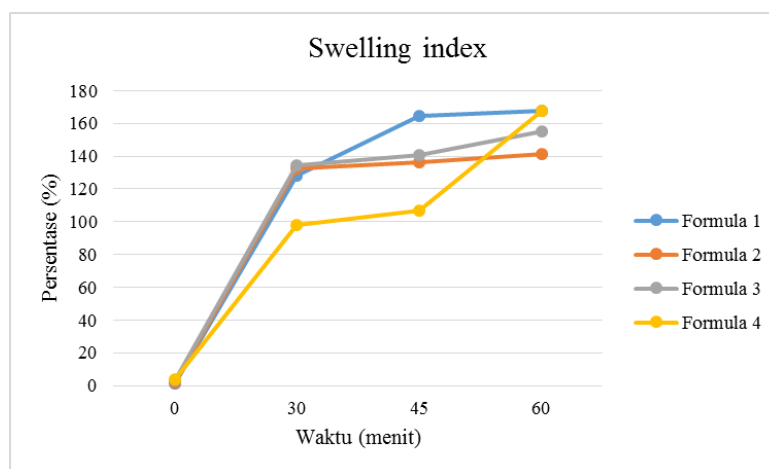
Persyaratan kadar dalam tablet glibenklamid mengandung glibenklamid tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 2014). Hasil penetapan rata-rata kadar pada formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 2,130%±0,515; 1,797%±0,249; 2,406%±0,206; dan 3,449%±0,429. Kandungan glibenklamid dalam tablet bukal glibenklamid tidak memenuhi syarat. Perolehan nilai NP pada uji keseragaman bobot juga menunjukkan hasil yang tidak sesuai. Nilai NP untuk formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 97,605; 97,300; 96,587; dan 96,081. Terlihat dari hasil kadar glibenklamid pada tablet bukal mukoadhesive, semakin sedikit CMC Na maka mengalami peningkatan kadar. Hal tersebut karena CMC Na juga merupakan bahan pengikat yang dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga dapat menurunkan kecepatan alir pada saat proses pengempaan (Rahmawati, 2017). Penurunan kecepatan alir lah yang menyebabkan ketidakseragaman kandungan pada tablet.

Hasil kekerasan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 6,5kg; 3,3kg; 3,0kg; dan 2,1kg. Hasil analisis data menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada hasil kekerasan tablet, hasil tersebut bahwa menunjukkan bahwa variasi kombinasi matriks CMC Na dan asam oleat sebagai

enhancer mempengaruhi hasil kekerasan tablet bukal mukoadhesive glibenklamid. Kekerasan tablet dari semua formula tidak memenuhi syarat. Penyebab keempat formula tidak memenuhi syarat uji kekerasan tablet adalah total komponen penyusun tablet yang terlalu kecil apabila dikempa langsung menggunakan *rotary single punch*, sehingga tablet tetap rapuh walaupun dikempa dengan tekanan tinggi. Selain itu apabila dilihat dari hasil keempat formula, menunjukkan pada formula yang memiliki komposisi CMC Na tinggi, juga memiliki kekerasan tablet tinggi dibanding formula yang komposisi CMC Na rendah. Hal tersebut disebabkan CMC Na merupakan bahan pengikat yang dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga tablet yang dihasilkan lebih keras (Rahmawati, 2017). Hal ini juga merupakan hal yang mempengaruhi ketidaksesuaian hasil kekerasan tablet pada penelitian kali ini.

Hasil uji kerapuhan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 0,352%; 0,476%; 0,534%; dan 0,358%. Uji yang dilakukan pada formula 1, 2 dan 3 yaitu sebanyak satu kali karena pada uji yang pertama memenuhi persyaratan, sedangkan formula 4 dilakukan uji sebanyak 3 kali karena pada perelakuan uji pertama tidak memenuhi syarat. Dapat disimpulkan bahwa nilai kerapuhan tablet yang didapatkan pada pengujian sifat fisik tablet bukal mukoadhesif glibenklamid yaitu memenuhi persyaratan dan sesuai dengan literatur. Menurut hasil yang didapatkan pada penelitian kali ini, kandungan CMC Na yang lebih tinggi akan menurunkan kerapuhan tablet. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Rahmawati (2017) bahwa CMC Na dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga persentase kerapuhan tablet menurun.

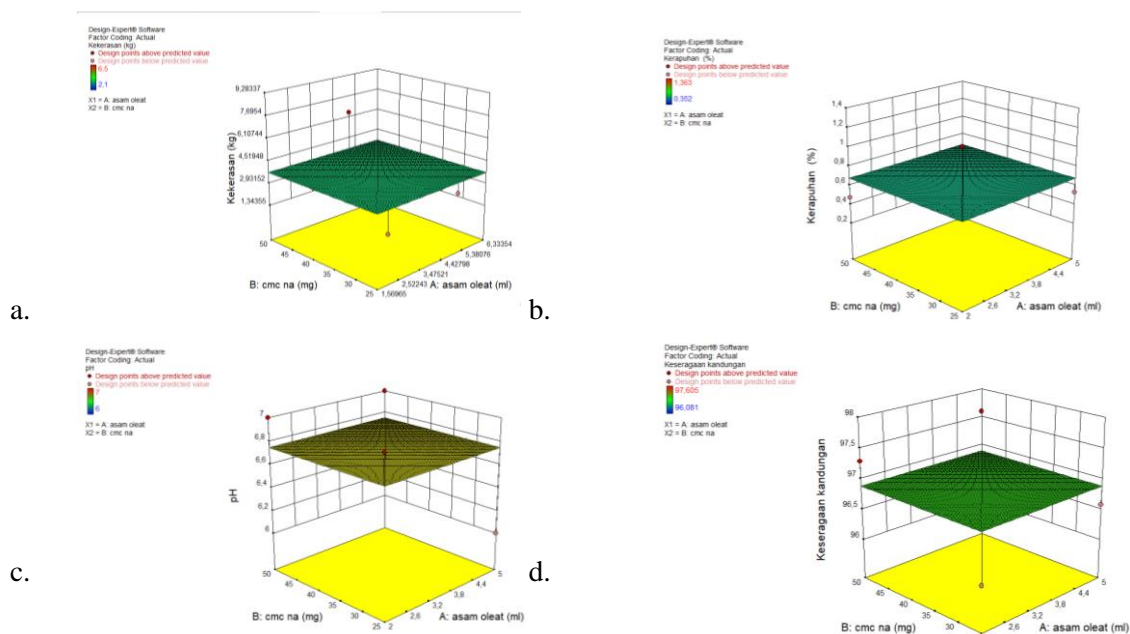
Hasil pH permukaan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 7, 7, 6 dan 7. Hasil uji menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan rentang pH permukaan tablet bukal. Hasil analisis data menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada hasil kekerasan tablet, hasil tersebut bahwa menunjukkan bahwa variasi kombinasi matriks CMC Na dan asam oleat sebagai enhancer mempengaruhi hasil pH tablet bukal mukoadhesive glibenklamid. Pengujian sifat fisik pada penelitian kali ini adalah *swelling index*. *Swelling index* pada keempat formula tablet bukal mukoadhesive memenuhi syarat uji yaitu semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Kurva *swelling index* dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.



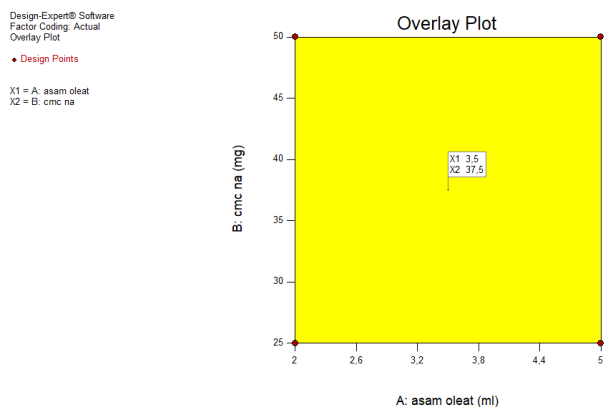
Gambar 1. Kurva *swelling index*.

Optimasi formula menggunakan aplikasi Design Expert 10 untuk mengetahui komposisi optimum berdasar variasi komposisi bahan yang diteliti tetap dilakukan walaupun pada hasil uji kali

ini terdapat beberapa hasil yang tidak memenuhi syarat uji. Diharapkan penelitian selanjutnya mendapatkan formula yang lebih optimal dan memenuhi persyaratan uji sifat fisik dibandingkan penelitian kali ini. Hasil analisis menggunakan desain faktorial dilakukan terhadap empat hasil uji yaitu NP keseragaman kandungan, kekerasan tablet, pH, dan kerapuhan tablet. Hasil 3D surface pada keempat hasil uji tersebut dapat dilihat pada gambar 2. Untuk *overlay plot* dapat dilihat pada gambar 6 yang merupakan komposisi optimum dari kedua bahan CMC Na dan Asam oleat.



Gambar 2. a. 3D surface kekerasan tablet; b. 3D surface kerapuhan tablet; c. 3D surface pH tablet; d. 3D surface keseragaman kandungan tablet.



Gambar 3. Overlay plot komposisi yang optimal dari keempat formula uji

KESIMPULAN

Variasi jumlah polimer CMC Na serta asam oleat sebagai *enhancer* berpengaruh terhadap sifat fisik (kekerasan, kerapuhan, pH, kemampuan mengembang obat dalam saliva buatan) tablet bukal mukoadhesif glibenklamid. Jumlah polimer CMC Na serta asam oleat sebagai *enhancer* yang

optimal pada tablet bukal mukoadhesif glibenklamid adalah CMC Na sebesar 37,5 mg dan asam oleat sebesar 3,5 ml.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Akademi Farmasi Jember yang telah mendanai penelitian ini. Selain itu juga kami ucapkan terima kasih kepada teman-teman teknisi yang telah membantu selama proses berlangsungnya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Archer, Melissa. 2013. Sulfonyleurea Agents & Combination Products Drug Class Review. *Final Report*. Utah: University of Utah College of Pharmacy.
- Bilal A, Rehman K, Akash M, Hussain K, dan Hussain S. 2013. Development and Validation of Analytical Method for Qualitative and Quantitative Determination of Glibenclamide in Different Brands of Tablet Dosage form Using UV-Visible Spectroscopy. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*. 7: 80.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Dirjen POM. Jakarta.
- Feldman, Jerome. 2012. Glyburide: A Second-generation Sulfonyleurea Hypoglycemic Agent. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 5 (2): 43-62.
- John AS, Sathesh BPR, Divakar G, Jangid MK, Purohit KK. 2010. Development and evaluation of buccoadhesive drug delivery system for atorvastatin calcium. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. Department of Pharmaceutics, Acharya & B.M Reddy college of Pharmacy, Soladevanahalli, Chikkabanavara (Post), Hesaraghatta Main Road, Bangalore-90.
- Kumar GP, R Geethika, T Anusha, Jaweria S, G Prathyusha. 2014. The Potential Of Statins For Buccal Delivery. *Review Article of Department of Industrial Pharmacy and Pharmaceutics*, St. Peter's Institute of Pharmaceutical Sciences, Andhra Pradesh, India.
- Lalau J, Amounts P, Sharif A, Broe M. 2015. Metformin and other antidiabetic agent in renal failure patients. *Kidney International*. (87): 308-322.
- Prashar, D., Katyal R., Adiya AK. 2014. Pharmacoeconomical Study Of Drug Utilization Pattern Of Third Generation Cephalosporin With Special Reference To Solan Town. India. *Int J Pharm Biol Sci* 4, 109-12.
- Rahmawati H.W. and Suprpto. 2017. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Daun Saga (*Abrus precatorius L.*) dengan Bahan Pengikat CMC Na dan Bahan Penghancur Manitol Menggunakan Metode Factorial Design. *Skripsi*. Universitas Mehammadiyah Surakarta.
- Rao R, Shrivani B, Reddy MS. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4): 80-88.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editor. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Ed ke-6. USA: Pharmaceutical Press. Hlm 147-150; 291-295; 610-614.