

EVALUASI WAKTU HANCUR TABLET GLIBENKLAMIDE GENERIK DAN GENERIK BERLOGO

Vevi Maritha
(STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun)
Novi Ayuwardani
(STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun)

ABSTRAK

Glibenklamide adalah obat golongan sulfonilurea yang banyak digunakan untuk penyakit diabetes melitus tipe 2. Jumlah penderita penyakit ini terus meningkat. Pada tahun 2025 diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus mencapai 6,3% populasi dunia. Penurunan sensitifitas insulin yang mengakibatkan tidak terkontrolnya kadar gula darah merupakan salah satu penyebab terjadinya diabetes melitus.

United States Pharmacopeial (USP) dan Farmakope Indonesia (FI) mempersyaratkan setiap tablet harus lolos uji waktu hancur. Evaluasi waktu hancur merupakan salah satu uji fisik sediaan tablet. Evaluasi ini bertujuan untuk menjamin bahwa tablet akan hancur pada cairan tubuh, sehingga akan tersedia dalam bentuk molekulernya. Obat yang tersedia dalam bentuk molekuler yang akan diabsorpsi oleh tubuh. Bila tablet cepat hancur pada cairan tubuh, absorpsinya akan semakin cepat sehingga diharapkan efek terapi yang diinginkan akan cepat tercapai.

Tablet dinyatakan lolos evaluasi waktu hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal selama pengujian. Banyaknya tablet glibenklamide generik dan generik berlogo yang beredar dipasaran perlu diketahui apakah memiliki waktu hancur yang dipersyaratkan di USP dan Farmakope Indonesia serta perbedaan waktu hancur tiap merk memiliki perbedaan makna atau tidak jika diuji menggunakan analisis Anova. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tablet glibenklamide generik dan generik berlogo telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot yang dipersyaratkan Farmakope dan USP, dimana tidak ada lebih dari dua tablet yang penyimpangan bobotnya lebih dari 7,5%. Hasil dari uji waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo juga memenuhi persyaratan Farmakope dimana tablet hancur kurang dari 15 menit. Perbedaan waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo secara statistika tidak bermakna yang berarti kemungkinan nilai absorpsinya juga tidak berbeda.

Kata kunci :glibenklamide, waktu hancur, analisis anova

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Glibenklamide adalah obat golongan sulfonilurea yang banyak digunakan untuk penyakit diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus yang ditandai dengan hiperglikemia merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan diberbagai negara termasuk Indonesia. Jumlah penderita penyakit ini terus meningkat. Pada tahun 2025 diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus mencapai 6,3% populasi dunia. Penurunan sensitifitas insulin yang mengakibatkan tidak terkontrolnya kadar gula darah merupakan salah satu penyebab terjadinya diabetes melitus. Glibenklamide bekerja pada sel beta pankreas dengan cara meningkatkan sensitifitas insulin sehingga mampu menjaga kadar gula darah. Penggunaan obat ini pada pasien diabetes melitus tipe 2 cukup banyak karena efektifitasnya dalam menjaga kadar gula darah cukup tinggi serta harga yang terjangkau. Oleh karena itu glibenklamide banyak beredar di pasaran baik yang generik maupun generik berlogo (Chahal, 2010 dan Stote, 2008).

Glibenklamid generik maupun generik berlogo yang ada dipasaran dalam bentuk sediaan tablet. Suatu sediaan tablet sebelum diedarkan harus memenuhi serangkaian evaluasi untuk menjamin kualitas dari tablet tersebut, salah satunya adalah evaluasi waktu hancur. *United States Pharmacopeial* (USP) dan Farmakope Indonesia (FI) mempersyaratkan setiap tablet harus lolos uji waktu hancur. Evaluasi waktu hancur merupakan salah satu uji fisik sediaan tablet. Evaluasi ini bertujuan untuk menjamin bahwa tablet akan hancur pada cairan tubuh, sehingga akan tersedia dalam bentuk molekulernya. Obat yang tersedia dalam bentuk molekuler yang akan diabsorpsi oleh tubuh. Bila tablet cepat hancur pada cairan tubuh, absorpsinya akan semakin cepat sehingga diharapkan efek terapi yang diinginkan akan cepat tercapai (USP., 2008, DepKes, 1995 dan Sabawi, et al., 2013).

Tablet dinyatakan lolos evaluasi waktu hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal selama pengujian. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet adalah 15 menit. Banyaknya tablet glibenklamide generik dan generik berlogo yang beredar dipasaran perlu diketahui apakah memiliki waktu hancur yang dipersyaratkan di USP dan Farmakope Indonesia serta perbedaan waktu hancur tiap merk memiliki perbedaan makna atau

tidak jika dianalisis menggunakan Anova. (Hadisoewignyo, 2013 dan Sani, 2016).

Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui tablet glibenklamide generik dan generik berlogo yang beredar memenuhi persyaratan evaluasi waktu hancur.
2. Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan makna waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo yang beredar.

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel tablet glibenklamide generik dan generik berlogo sebanyak 5 merk dan aquadest. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitik, alat uji waktu hancur, beaker gelas, spatula, kertas perkamen.

Prosedur kerja yang pertama adalah uji keseragaman bobot tablet. Uji ini dilakukan dengan 20 tablet pada masing-masing merk ditimbang satu persatu, dihitung bobot rata-ratanya. Penyimpangan terhadap bobot rata-rata tiap-tiap tablet dihitung.

Prosedur kerja yang kedua adalah uji waktu hancur tablet. Uji ini dilakukan

HASIL PENELITIAN

Pada pengujian keseragaman ukuran tablet glibenklamide generik dan generik berlogo diperoleh hasil seperti pada tabel 1 sampai dengan tabel 5.

Tabel 1. Ukuran Keseragaman Bobot Tablet Glibenklamide Generik

No	Tablet	Bobot Tablet (Gram)	Variasi Berat Tablet (%)
1	Tablet 1	0.2057	1.47
2	Tablet 2	0.2059	1.57
3	Tablet 3	0.2041	0.68
4	Tablet 4	0.2048	1.03
5	Tablet 5	0.2020	0.36
6	Tablet 6	0.2029	0.09
7	Tablet 7	0.1983	2.18
8	Tablet 8	0.2059	1.57
9	Tablet 9	0.2013	0.70
10	Tablet 10	0.2013	0.70
11	Tablet 11	0.2012	0.75
12	Tablet 12	0.2021	0.31
13	Tablet 13	0.2045	0.88
14	Tablet 14	0.2025	0.11
15	Tablet 15	0.2044	0.83
16	Tablet 16	0.2017	0.50
17	Tablet 17	0.2020	0.36
18	Tablet 18	0.2010	0.85
19	Tablet 19	0.1982	2.23
20	Tablet 20	0.2046	0.93

$$\text{Berat rata-rata tablet} = \frac{\text{berat tablet 1} + \dots + \text{berat tablet 20}}{20}$$

$$\text{Variasi berat} = \frac{\text{berat tablet} - \text{berat rata-rata}}{\text{berat tablet}} \times 100\%$$

dengan alat *disintegration tester*. Sebanyak 18 tablet dimasukkan dalam keranjang, kemudian keranjang dinaik turunkan secara teratur sebanyak 30 kali tiap menit selama 15 menit. Catat pada menit beberapa tablet hancur sempurna

Keseluruhan data yang diperoleh dari hasil penelitian ini dilakukan pengolahan dan evaluasi data berdasarkan persyaratan yang berlaku.

a. Uji keseragaman bobot tablet

Uji ini dilakukan dengan mengambil 20 tablet dan ditimbang masing-masing serta dihitung berat rata-ratanya. Variasi berat tidak boleh lebih dari 15 %. Variasi berat tablet dihitung sebagai berikut :

$$\text{Variasi berat} = \frac{\text{berat tablet} - \text{berat rata-rata}}{\text{berat tablet}} \times 100\%$$

b. Uji waktu hancur

Pada uji ini dicatat waktu yang diperlukan tablet untuk hancur semua.

c. Analisis hasil uji waktu hancur

Hasil dari uji waktu hancur dari masing-masing merk tablet glibenklamide generik dan generik berlogo dianalisis menggunakan anova.

Tabel 2. Ukuran Keseragaman Bobot Tablet Glibenklamide Generik Berlogo 1

No	Tablet	Bobor Tablet (Gram)	Variasi Berat Tablet (%)
1	Tablet 1	0.2042	2.25
2	Tablet 2	0.2001	0.24
3	Tablet 3	0.2007	0.54
4	Tablet 4	0.2052	2.72
5	Tablet 5	0.1791	11.45
6	Tablet 6	0.2068	3.47
7	Tablet 7	0.1917	4.13
8	Tablet 8	0.2113	5.53
9	Tablet 9	0.2109	5.35
10	Tablet 10	0.1878	6.28
11	Tablet 11	0.1919	4.02
12	Tablet 12	0.1993	0.16
13	Tablet 13	0.1954	2.15
14	Tablet 14	0.2004	0.39
15	Tablet 15	0.2005	0.44
16	Tablet 16	0.1974	1.12
17	Tablet 17	0.1972	1.22
18	Tablet 18	0.1993	0.15
19	Tablet 19	0.2053	2.77
20	Tablet 20	0.2077	3.89

Tabel 3. Ukuran Keseragaman Bobot Tablet Glibenklamide Generik Berlogo 2

No	Tablet	Bobor Tablet (Gram)	Variasi Berat Tablet (%)
1	Tablet 1	0.1413	2.41
2	Tablet 2	0.1419	1.97
3	Tablet 3	0.1455	0.55
4	Tablet 4	0.1469	1.50
5	Tablet 5	0.1466	1.30
6	Tablet 6	0.1445	0.14
7	Tablet 7	0.1428	1.33
8	Tablet 8	0.1415	2.26
9	Tablet 9	0.1436	0.77
10	Tablet 10	0.1426	1.47
11	Tablet 11	0.1457	0.69
12	Tablet 12	0.1437	0.70
13	Tablet 13	0.1490	2.89
14	Tablet 14	0.1409	2.70
15	Tablet 15	0.1471	1.63
16	Tablet 16	0.1442	0.35
17	Tablet 17	0.1489	2.82
18	Tablet 18	0.1448	0.07
19	Tablet 19	0.1464	1.16
20	Tablet 20	0.1461	0.96

Tabel 4. Ukuran Keseragaman Bobot Tablet Glibenklamide Generik Berlogo 3

No	Tablet	Bobor Tablet (Gram)	Variasi Berat Tablet (%)
1	Tablet 1	0.2036	1.17
2	Tablet 2	0.2027	0.73
3	Tablet 3	0.1986	1.32
4	Tablet 4	0.2021	0.43
5	Tablet 5	0.2034	1.07
6	Tablet 6	0.2032	0.97
7	Tablet 7	0.2013	0.04
8	Tablet 8	0.2009	0.16

9	Tablet 9	0.2020	0.38
10	Tablet 10	0.2028	0.78
11	Tablet 11	0.2014	0.09
12	Tablet 12	0.2030	0.87
13	Tablet 13	0.2018	0.28
14	Tablet 14	0.2017	0.24
15	Tablet 15	0.1999	0.66
16	Tablet 16	0.2009	0.16
17	Tablet 17	0.1970	2.14
18	Tablet 18	0.1999	0.66
19	Tablet 19	0.1986	1.17
20	Tablet 20	0.1997	0.76

Tabel 5. Ukuran Keseragaman Bobot Tablet Glibenklamide Generik Berlogo 4

No	Tablet	Bobor Tablet (Gram)	Variasi Berat Tablet (%)
1	Tablet 1	0.1402	0.53
2	Tablet 2	0.1407	0.88
3	Tablet 3	0.1415	1.44
4	Tablet 4	0.1412	1.23
5	Tablet 5	0.1387	0.55
6	Tablet 6	0.1380	1.06
7	Tablet 7	0.1408	0.95
8	Tablet 8	0.1356	2.84
9	Tablet 9	0.1369	1.87
10	Tablet 10	0.1352	3.15
11	Tablet 11	0.1373	1.57
12	Tablet 12	0.1415	1.44
13	Tablet 13	0.1398	0.24
14	Tablet 14	0.1388	0.48
15	Tablet 15	0.1377	1.28
16	Tablet 16	0.1423	1.99
17	Tablet 17	0.1425	2.13
18	Tablet 18	0.1376	1.35
19	Tablet 19	0.1410	1.09
20	Tablet 20	0.1419	1.72

Hasil pengujian waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo terdapat pada tabel 6. Hasil uji homogenitas sebelum dianalisis dengan anova terdapat pada tabel 7. Hasil analisis anova untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna atau tidak yang dari waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo terdapat pada tabel 8.

Tabel 6. Waktu Hancur Tablet Glibenklamide generik dan Generik Berlogo

No Tablet	Waktu Hancur (detik)				
	Glibenklamide Generik	Glibenklamide Generik Berlogo 1	Glibenklamide Generik Berlogo 2	Glibenklamide Generik Berlogo 3	Glibenklamide Generik Berlogo 4
Tablet 1	7	258	265	238	170
Tablet 2	6	252	265	238	161
Tablet 3	8	258	265	223	165
Tablet 4	8	252	283	232	167
Tablet 5	8	236	283	232	172
Tablet 6	6	223	265	215	172
Tablet 7	6	274	276	219	170
Tablet 8	7	261	276	219	170
Tablet 9	8	256	276	219	171
Tablet 10	7	256	276	228	171
Tablet 11	6	256	283	228	171
Tablet 12	6	256	283	228	171
Tablet 13	6	258	250	237	145
Tablet 14	8	258	255	237	158

Tablet 15	8	257	255	233	92
Tablet 16	8	257	268	233	158
Tablet 17	8	276	274	239	150
Tablet 18	8	276	275	239	158

Tabel 7. Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Glibenklamide 2	,831	2	15	,455
Glibenklamide 3	1,071	2	15	,368
Glibenklamide 4	,383	2	15	,688
Glibenklamide 5	1,293	2	15	,303

Tabel 8. Uji ANOVA Tablet Glibenklamide Generik dan Generik Berlogo

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Glibenklamide 2	Between Groups	110,278	2	55,139	,322	,730
	Within Groups	2569,722	15	171,315		
	Total	2680,000	17			
Glibenklamide 3	Between Groups	9,389	2	4,694	,039	,962
	Within Groups	1796,222	15	119,748		
	Total	1805,611	17			
Glibenklamide 4	Between Groups	77,444	2	38,722	,590	,567
	Within Groups	985,056	15	65,670		
	Total	1062,500	17			
Glibenklamide 5	Between Groups	729,111	2	364,556	1,018	,385
	Within Groups	5370,889	15	358,059		
	Total	6100,000	17			

PEMBAHASAN

Kontrol kualitas sediaan tablet dilakukan untuk menjamin bahwa proses yang sedang berlangsung dapat menghasilkan tablet dengan spesifikasi yang ditetapkan. Kontrol kualitas sediaan tablet dilakukan melalui dua tahap yaitu, selama proses pembuatan (*IPC = in process control*) dan setelah produksi berlangsung (*final control*). Kontrol kualitas sediaan tablet dilakukan dengan berpedoman pada Farmakope atau yang disebut standar kompendial (*compendial standard*), tetapi ada juga yang tidak diatur dalam Farmakope yang dikenal dengan bukan standar kompendial (*non-compendial standard*). Salah satu sifat fisik tablet yang penting untuk diuji adalah waktu hancur tablet. Uji waktu hancur tablet merupakan salah satu *final control* yang berpedoman pada Farmakope (Hadisoewignyo, 2013 dan DepKes, 1979).

Glibenklamide merupakan obat anti diabetes oral golongan sulfonil urea yang banyak digunakan untuk terapi diabetes tipe 2. Glibenklamide mampu memperbaiki kepekaan organ tujuan terhadap insulin dan menurunkan absorpsi insulin oleh hati. Harga obat yang terjangkau serta efektifitas yang tinggi membuat sediaan tablet

glibenklamide banyak beredar dipasaran (Neal, 2002 dan Tjay 2006).

Sediaan tablet glibenklamide yang beredar dipasaran ada dua jenis yaitu generik dan generik berlogo. Pada penelitian ini ingin diketahui apakah perbedaan waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo bermakna sehingga dapat mempengaruhi absorpsi obat yang pada akhirnya mempengaruhi kecepatan efek yang diinginkan. Sebelum dilakukan uji waktu hancur terlebih dahulu dilakukan uji keseragaman bobot tablet untuk mengetahui apakah tablet yang beredar dipasaran telah memenuhi persyaratan bobot sesuai dengan Farmakope Indonesia ed III dan *United State Pharmacopeia* (Ortiz, 2008 dan Pavithra, 2015).

Pada uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik yang tersaji pada tabel 1 terlihat bahwa tidak ada satupun tablet yang memiliki persen penyimpangan bobot tablet dari rata-rata yang lebih besar dari 7,5%. Penyimpangan bobot tablet terbesar 1,57%. Hal ini berarti keseragaman bobot tablet glibenklamid generik telah sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi III dan *United State Pharmacopeia*. Pada tablet glibenklamide generik ini bobot rata-rata tablet 139,46 mg. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III

penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 26 – 150 mg adalah kurang dari 10%, sedangkan menurut *United State Pharmacopeia* penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 130 – 324 mg adalah kurang dari 7,5%.

Pada uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik berlogo 1 yang tersaji pada tabel 2 terlihat ada satu tablet yang memiliki persen penyimpangan bobot tablet dari rata-rata yang lebih besar dari 7,5%, yaitu 11,45%. Pada tablet glibenklamide generik ini bobot rata-rata tablet 199,61 mg. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 150 - 300 mg adalah tidak boleh ada lebih dari 2 tablet yang penyimpangan bobotnya lebih dari 7,5 %, sedangkan menurut *United State Pharmacopeia* penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 130 – 324 mg adalah kurang dari 7,5%. Hal ini berarti keseragaman bobot tablet glibenklamid generik berlogo 1 telah sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi III dan *United State Pharmacopeia* karena hanya ada satu tablet yang penyimpangan bobotnya lebih dari 7,5%.

Pada uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik berlogo 2 yang tersaji pada tabel 3 terlihat bahwa tidak ada satupun tablet yang memiliki persen penyimpangan bobot tablet dari rata-rata yang lebih besar dari 7,5%. Penyimpangan bobot tablet terbesar 2,89%. Hal ini berarti keseragaman bobot tablet glibenklamid generik berlogo 2 telah sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi III dan *United State Pharmacopeia*. Pada tablet glibenklamide generik ini bobot rata-rata tablet 144,7 mg. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 26 – 150 mg adalah kurang dari 10%, sedangkan menurut *United State Pharmacopeia* penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 130 – 324 mg adalah kurang dari 7,5%.

Pada uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik berlogo 3 yang tersaji pada tabel 4 terlihat bahwa tidak ada satupun tablet yang memiliki persen penyimpangan bobot tablet dari rata-rata yang lebih besar dari 7,5%. Penyimpangan bobot tablet terbesar 2,14%. Hal ini berarti keseragaman bobot tablet glibenklamid generik berlogo 3 telah sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi III dan *United State Pharmacopeia*. Pada tablet glibenklamide generik ini bobot rata-rata tablet 201,23 mg. Menurut Farmakope

Indonesia Edisi III penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 151 - 300 mg adalah kurang dari 7,5%, sedangkan menurut *United State Pharmacopeia* penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 130 – 324 mg adalah kurang dari 7,5%.

Pada uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik berlogo 4 yang tersaji pada tabel 5 terlihat bahwa tidak ada satupun tablet yang memiliki persen penyimpangan bobot tablet dari rata-rata yang lebih besar dari 7,5%. Penyimpangan bobot tablet terbesar 2,13%. Hal ini berarti keseragaman bobot tablet glibenklamid generik berlogo 4 telah sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi III dan *United State Pharmacopeia*. Pada tablet glibenklamide generik ini bobot rata-rata tablet 139,46 mg. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 26 - 150 mg adalah kurang dari 10%, sedangkan menurut *United State Pharmacopeia* penyimpangan (%) dari bobot rata-rata tablet antara 130 – 324 mg adalah kurang dari 7,5%.

Setelah dilakukan uji keseragaman bobot tablet glibenklamide generik dan generik berlogo dilakukan uji waktu hancur yang tersaji pada tabel 6. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa. Menurut Farmakope waktu hancur tablet tidak lebih dari 15 menit atau 900 detik. Pada penelitian ini tidak ada satu tablet pun baik yang generik maupun generik berlogo yang hancur lebih dari 15 menit. Hal ini berarti tablet glibenklamide generik dan generik berlogo telah memenuhi persyaratan Farmakope. Adanya perbedaan waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo perlu dilakukan uji statistika untuk mengetahui apakah perbedaan ini bermakna atau tidak. Sebelum dilakukan uji ANOVA terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas yang tersaji pada tabel 7. Hasil uji homogenitas yang menunjukkan nilai lebih dari 0,05 berarti hasil penelitian telah normal dan homogen sehingga bisa dilanjutkan pada uji one way ANOVA. Pada tabel 8 terlihat bahwa hasil uji ANOVA menunjukkan nilai lebih dari 0,05 yang berarti perbedaan waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo tidak bermakna. Sediaan tablet glibenklamide generik dan generik berlogo memiliki waktu hancur yang tidak berbeda makna sehingga dimungkinkan nilai absorpsi obat juga tidak berbeda (Rori, 2016).

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

1. Tablet glibenklamide generik dan generik berlogo telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot.
2. Tablet glibenklamide generik dan generik berlogo telah memenuhi persyaratan waktu hancur tablet.
3. Perbedaan waktu hancur tablet glibenklamide generik dan generik berlogo secara statistika tidak bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

- Chahal, H. 2010. **Comparative Safety and Efficacy of Glibenklamide in the Elderly**. WHO. Pp 1-32
- DepKes RI. 1979. **Farmakope Indonesia Edisi III**. DepKes. Jakarta
- DepKes RI. 1995. **Farmakope Indonesia Edisi IV**. DepKes. Jakarta
- Hadisoewignyo, L and Fudholi, A. 2013. **Sediaan Solida**. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Pp 113- 137
- Neal, M. 2002. **At a Glance Farmakologi Medis**. Edisi Kelima. Erlangga. Jakarta
- Ortiz, M., et al. 2008. Efficacy of Glimepiride Metformin Combination Versus Glibenclamide Metformin in Patient with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes and Its Complication**. Vol XX. Pp 1-4
- Pavithra, I., Pillai, S., and Vijayaraghavan, J. 2015. A Comparison of Insulin and Glibenclamide in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. **Indian Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**. Vol 2(4). Pp 270-275
- Rori, W., Yamlean, P., and Sudewi, S. 2016. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot*) Dengan Metode Granulasi Basah. **Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT**. Vol 5 No 2. Pp 244-250
- Sabawi, D., Abbasi, S., Alja'fari, S., and Hamdan, I. 2013. Pharmaceutical Evaluation of Glibenclamide Products Available in the Jordanian Market. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. Vol 7 (22). Pp 1464-1470
- Sani, F. 2016. **Metodologi Penelitian Farmasi Komunitas Dan Eksperimental**. Deepublish. Yogyakarta. Pp 97 -152
- Stote, K and Baer D. 2008. Tea Consumption May Improve Biomarkers of Insulin Sensitivity and Risk Factors for Diabetes. **The Journal of Nutrition**. Pp 1584S- 1588S
- Tjay, T and Rahardja, K. 2006. **Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, Dan Efek Sampingnya**. Edisi Keenam. Elex Media Komputindo. Jakarta
- USP. 2008. **USP 32**. The United States Pharmacopeial Convention.